



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**EFEITOS DA UTILIZAÇÃO A LONGO PRAZO DE INIBIDORES  
DA BOMBA DE PROTÕES**

Trabalho submetido por  
**Estela Cristina Serrano Fragoso**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Fevereiro de 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**EFEITOS DA UTILIZAÇÃO A LONGO PRAZO DE INIBIDORES  
DA BOMBA DE PROTÕES**

Trabalho submetido por  
**Estela Cristina Serrano Fragoso**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Isabel Margarida Costa**

**Fevereiro de 2019**



## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais por todo o apoio no decorrer desta etapa tão importante do meu percurso acadêmico, por toda a paciência, motivação, pelo amor incondicional e palavras de conforto que me transmitiram em todos os momentos de ansiedade e desespero que só pensava em desistir e me fizeram acreditar que tudo na vida é possível a partir do nosso esforço, garra e dedicação. Obrigada do fundo do coração!

Ao melhor que a Faculdade me trouxe, as grandes amigas, colegas e fiéis companheiras, à Carolina, à Sofia, à Carlota, à Cátia e à Sara, que sem elas nada era possível. Na verdade, estes cinco anos não teriam sido vividos da mesma forma, porque encontrei sem dúvida as melhores amigas e colegas que alguém pode ter. Foram muitos os momentos inesquecíveis, de alegria, de choro, de pressão, ansiedades, de confiança, carinho, tal como todas as aventuras e noites de farra que partilhámos e que irei levar comigo para toda a vida. Vocês sim, são para sempre!

A esta Muy Noble Academia, por todos os valores, partilha de conhecimentos e ao espírito de união entre todos os docentes e alunos.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Margarida Costa, pelo apoio e conhecimentos partilhados que foram imprescindíveis para a realização da minha monografia, bem como por todo o seu profissionalismo.

À minha família, nomeadamente aos meus avós, por acreditarem sempre em mim e me motivarem na realização de um enorme sonho, ser Farmacêutica.

A todos os que fizeram parte desta etapa e contribuíram para a realização deste sonho, um enorme OBRIGADA!



## RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são fármacos muito importantes para o tratamento de diversas patologias gástricas, entre elas a dispepsia, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), o esófago de Barrett (EB), a infeção por *Helicobacter pylori* (HP), a pirose, a síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) e as úlceras pépticas (gástricas e duodenais).

Em Portugal, os IBP assumem funções como modificadores de secreção gástrica, sendo que as principais substâncias ativas são o omeprazol, o lansoprazol, o pantoprazol, o rabeprazol, o esomeprazol e o dexlansoprazol. No que diz respeito aos efeitos adversos da utilização de longo prazo dos IBP, conclui-se que são vários os efeitos adversos e os quais os médicos devem ter em linha de conta quando prescrevem IBP.

Os IBP implicam múltiplos efeitos para a saúde do indivíduo, sendo de destacar: as infeções, nomeadamente a infeção por *Clostridium difficile*; as alterações na absorção de vitaminas e minerais, como a deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, fraturas (défice de absorção de cálcio e risco de osteoporose), a doença renal crónica, hipergastrinemia, a hipomagnesemia, pneumonia adquirida na comunidade, demência, síndrome coronária aguda e a hipersecreção ácida *rebound*.

**Palavras-chave:** Inibidores da Bomba de Prótons; Efeitos adversos; Utilização a longo prazo dos IBP.





## ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPI) are very important drugs for the treatment of various gastric diseases, among them dyspepsia, gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus (BE), *Helicobacter pylori* infection (HPI), heartburn, *Zollinger-Ellison* syndrome (ZES) and peptic ulcers (gastric and duodenal).

In Portugal, PPI assume functions as gastric acid suppressants, with the main active substances being omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole and dexlansoprazole. Regarding the adverse effects of long-term use of PPI, it is concluded that there are several adverse effects and which physicians should take into account when prescribing PPI.

The PPI implicate multiple effects on the individual's health, such as infections, *Clostridium difficile* infection, changes in absorption, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, fractures (calcium absorption deficit and risk of osteoporosis), chronic kidney disease (CKD), hypergastrinemia, hypomagnesemia, community-acquired pneumonia (CAP), dementia, acute coronary syndrome and rebound acid hypersecretion.

**Keywords:** Proton Pump Inhibitors; Adverse effects; Long-term use PPI.



# ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS .....	7
ÍNDICE DE TABELAS .....	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
INTRODUÇÃO .....	13
DESENVOLVIMENTO.....	17
1.    Estômago: anatomia e fisiologia .....	17
1.1.    Função neuroendócrina: processo de secreção ácida .....	20
2.    Patologias Gástricas .....	25
2.1.    Dispepsia .....	25
2.2.    Doença do refluxo gastroesofágico .....	27
2.3.    Esófago de <i>Barrett</i> .....	29
2.4.    Infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	30
2.5.    Síndrome de <i>Zollinger-Ellison</i> .....	31
2.6.    Úlceras pépticas.....	32
3.    Inibidores da bomba de prótons .....	33
3.1.    Mecanismo de ação e propriedades farmacocinéticas.....	36
3.2.    Indicações terapêuticas.....	39
3.3.    Critérios clínicos para a utilização de inibidores da bomba de prótons .....	43
3.4.    Efeitos adversos e interações medicamentosas .....	44
3.5.    Efeitos da utilização a longo prazo .....	46
3.5.1.    Hipergastrinemia .....	47
3.5.2.    Alterações na absorção de minerais e vitaminas .....	50
3.5.2.1.    Hipomagnesemia .....	50
3.5.2.2.    Défice de absorção de vitamina B <sub>12</sub> .....	51
3.5.3.    Infecção por <i>Clostridium difficile</i> .....	52
3.5.4.    Défice de absorção de cálcio, risco de osteoporose e fraturas ósseas .....	54

3.5.5. Demência .....	57
3.5.6. Pneumonia Adquirida na Comunidade.....	59
3.5.7. Doença Renal Crônica .....	61
3.5.8. Síndrome Coronária Aguda .....	62
3.6. Metodologias para descontinuação gradual dos inibidores da bomba de protões .....	67
3.7. Utilização profilática: quando usar os inibidores da bomba de protões? .....	70
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>75</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Anatomia do estômago.....	17
<b>Figura 2.</b> Estrutura e composição das glândulas oxíntica e pilórica.....	18
<b>Figura 3.</b> Processo de secreção ácida da mucosa gástrica .....	22
<b>Figura 4.</b> Célula parietal e os mecanismos da secreção ácida .....	36
<b>Figura 5.</b> Mecanismo de ação do Omeprazol .....	37
<b>Figura 6.</b> Estrutura química dos IBP comercializados em Portugal .....	38
<b>Figura 7.</b> Aparência endoscópica dos pólipos de glândulas fúndicas.....	48
<b>Figura 8.</b> Ativação do clopidogrel via citocromo P450.....	64
<b>Figura 9.</b> Etapas da descontinuação gradual de IBP.....	67
<b>Figura 10.</b> Processo de descontinuação terapêutica de inibidores da bomba de protões.....	69



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Constituição e funções das glândulas da mucosa gástrica. ....	19
<b>Tabela 2.</b> As três fases da secreção gástrica .....	24
<b>Tabela 3.</b> Sinais e sintomas na DRGE. ....	28
<b>Tabela 4.</b> Regimes terapêuticos para erradicação da <i>H.Pylori</i> .....	30
<b>Tabela 5.</b> Indicações e esquemas posológicos aprovados para os IBP utilizados no tratamento das úlceras duodenal e gástrica. ....	33
<b>Tabela 6.</b> Indicações clínicas e dosagens aprovadas pela FDA para adultos. ....	40
<b>Tabela 7.</b> Indicações e esquemas posológicos aprovados para a utilização profilática dos IBP .....	71





## LISTA DE ABREVIATURAS

**5HT** – Serotonina

**AC** – Adenilato Ciclase

**AINE** – Anti-Inflamatórios Não Esteroides

**AMP<sub>c</sub>** – Monofosfato de Adenosina Cíclico

**ARH<sub>2</sub>** – Antagonistas dos Recetores H<sub>2</sub>

**ATP** – Trifosfato de Adenosina

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**CCK-2** – Recetores Colecistocinina-2

**CDAD** – Doença associada ao *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile associated disease*)

**CDI** – Infecção por *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile infection*)

**CgA** – Cromogranina A

**COX-1** – Ciclooxigenase 1

**DGS** – Direção Geral de Saúde

**DDHA** – Dimetilarginina Dimetilaminahidrolase

**DMO** – Densidade Mineral Óssea

**DRC** – Doença Renal Crónica

**DRGE** – Doença do Refluxo Gastroesofágico

**DRNE** – Doença de Refluxo Não Erosiva

**DUP** – Doença da Úlcera Péptica

**DVB<sub>12</sub>** – Défice de Absorção de Vitamina B<sub>12</sub>

**EAM** – Enfarte Agudo do Miocárdio

**EB** – Esófago de *Barrett*

**ECL** – Células Enterocromafins

**EE** – Esofagite Erosiva

**EMA/AEM** - Agência Europeia do Medicamento (*European Medicine Agency*)

**EUA** – Estados Unidos da América

**FDA** – *Food and Drug Administration*

***H. pylori*** – *Helicobacter pylori*

**HPBM** – Heparina de Baixo Peso Molecular

**HCl** – Ácido Clorídrico

**HG** – Hipergastrinemia

**HR** – *Hazard Ratio*

**HSAR** – Hipersecreção Ácida *Rebound*

**IBP** – Inibidores da Bomba de Protões

**LECS** – Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

**LRA** – Lesão Renal Aguda

**NIA** – Nefrite Intersticial Aguda

**NSTEMI** – Enfarte do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento-ST (*Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*)

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**OR** – *Odds ratio*

**PAC** – Pneumonia Adquirida na Comunidade

**PBE** – Peritonite Bacteriana Espontânea

**PGE<sub>2</sub>** – Prostaglandinas E<sub>2</sub>

**PGF** – Pólipos de Glândulas Fúndicas

**PGI<sub>2</sub>** – Prostaglandinas I<sub>2</sub>

**PSM** – *Propensity Score Matched*

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**RCT** – *Randomized Controlled Trial*

**SCA** – Síndrome Coronário Agudo

**SNE** – Sistema Nervoso Entérico

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**SON** – Sintetase de Óxido Nítrico

**SPG** – Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia

**SST<sub>2</sub>** – Recetores da Somatostatina tipo-2

**STEMI** – Enfarte do miocárdio com supradesnívelamento do segmento-ST (*ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*)

**SZE** – Síndrome de *Zollinger-Ellison*

## INTRODUÇÃO

Na década de 80, os inibidores da bomba de prótons (IBP) foram introduzidos no mercado mundial, transformando a terapêutica aguda e crónica das doenças relacionadas com a secreção ácida (Malheiro, 2015). Com 37 anos de existência, os IBP são considerados medicamentos seguros e eficazes para o tratamento de diversas patologias relacionadas com a secreção ácida e são responsáveis pela inibição da secreção ativa de ácido das células parietais do estômago (Strand, Kim, & Peura, 2017). Atualmente, a aparente ausência de reações adversas graves, assim como a grande facilidade de obtenção dos medicamentos, onde algumas formulações não estão sujeitas a receita médica, nomeadamente em Portugal, como por exemplo o Proton<sup>®</sup> (omeprazol 10 mg e 20 mg), bem como o Nexium Control<sup>®</sup> (esomeprazol 10 mg e 20 mg) e também o baixo custo associado aos IBP, constituem fatores que contribuem significativamente para a sobreutilização destes fármacos (Ortiz et al., 2016; Richardson, Hawkey, & Stack, 2015).

A ação dos IBP deve-se à sua capacidade de promoverem uma inibição irreversível da enzima  $H^+/K^+-ATPase$ , presente nas células parietais do estômago, a qual é responsável pelo transporte ativo de prótons ao lúmen gastrointestinal. Desta forma ao reduzirem a acidez estomacal, os IBP são bastante utilizados no tratamento e profilaxia de úlceras, tal como no tratamento de outras patologias relacionadas com a hipersecreção ácida, sendo exemplo disso a esofagite de refluxo, a síndrome de *Zollinger-Ellison* (SZE) e na erradicação da infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em associação a antibioterapia (Ortiz et al., 2016). Entre as doenças relacionadas com a secreção ácida, importa ainda acrescentar o uso de IBP no tratamento da dispepsia e no tratamento e prevenção de doenças associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), esófago de *Barrett* (EB), na síndrome de *Zollinger-Ellison*, entre outras (Direção Geral de Saúde, 2011, 2017).

No que diz respeito à prevalência das doenças relacionadas com a secreção ácida, em termos mundiais, constata-se que a infeção por *H. pylori* atinge cerca de 60% da população mundial e é uma das principais causas para o desenvolvimento de úlceras pépticas, sendo responsável por 80% das úlceras gástricas e por 90% das úlceras duodenais (Zapata-Colindres et al., 2006). Segundo Thorsen, Soreide, Kvaloy, Glomsaker, & Soreide (2013), a doença da úlcera péptica (DUP) afeta sensivelmente 4 milhões de pessoas por ano, a nível mundial. No seu artigo, Carvalho (2000) apresenta

ainda dados que indicam que a úlcera péptica gastroduodenal é uma das patologias crónicas mais comuns nos adultos, estando presente em 5 a 10% da população.

Nos Estados Unidos da América (EUA), esta patologia é responsável pelo gasto de 3,4 mil milhões de dólares por ano, afetando uma em cada dez pessoas (Yuan, Padol, & Hunt, 2006). Alguns autores, afirmam mesmo que a infeção por *H. pylori* crónica afeta 50% da população mundial (Oleastro et al., 2011). Ainda assim, outros estudos revelam que esta infeção esteja presente em 95% dos indivíduos que sofrem de úlcera duodenal e em 70 a 85% dos indivíduos diagnosticados com úlcera gástrica, sendo a sua prevalência mais elevada em países do Sul da Europa e de África (Breuer, Goodman, Malaty, Sudhop, & Graham, 1998; Korman, 1990; Martins et al., 2005). Em Portugal, um estudo datado de 2011, junto de crianças na zona de Lisboa, revelou uma prevalência global de *H. pylori* de 31,6%, sendo que a idade média de aquisição da bactéria foi de 6,3 anos (Oleastro et al., 2011). Outro estudo realizado por Bastos et al. (2013) junto de população adulta, na cidade do Porto, apontou para uma prevalência da doença em 84,2% e a qual foi aumentando com a idade e diminuiu com o grau de escolaridade dos indivíduos mais jovens.

A úlcera péptica é uma doença que afeta o trato gastrointestinal, caracterizando-se pela presença de uma lesão da superfície mucosa e na generalidade dos casos surge no estômago (úlceras gástricas) e/ou no duodeno (úlceras duodenais) (Ramakrishnan & Salinas, 2007). Segundo DiMarino & Kimmel (2018a), quase todas as úlceras são provocadas por *H. pylori* ou pelo uso de AINE e os seus principais sintomas consistem em dor epigástrica e sensação de ardor e a qual, normalmente, é aliviada com a alimentação.

A terapêutica farmacológica utilizada nas patologias relacionadas com a hipersecreção ácida e/ou lesões gástricas, engloba diversos grupos farmacoterapêuticos, incluindo antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>, misoprostol (análogo sintético da prostaglandina E), antiácidos e sucralfato, com destaque particular para os IBP (Vakil, 2016).

Desde que surgiram, nos anos 80, os IBP, o mercado farmacêutico sofreu grandes alterações. Inicialmente, revolucionaram e foram inovadores no tratamento agudo e crónico das patologias associadas à secreção ácida e hoje constituem uma das classes de medicamentos mais utilizados à escala mundial, registando sensivelmente 26 mil milhões de euros gastos com IBP (Reimer, 2013; Wolfe, 2017).

No respeitante à realidade portuguesa, em 2014 registou-se um custo de 40 milhões de euros associados aos IBP (Saúde, 2015).

Dados mais recentes, revelam que os IBP têm gerado vários milhões de euros de vendas, sendo esse aumento visível de ano para ano e em Portugal, registaram-se cerca de 7 milhões de embalagens de IBP vendidas em 2016, o que é equivalente a acréscimo de 30%, comparando com os dados referentes a 2010 (Recomendações Terapêuticas, 2017).

Também a nível internacional, vários autores e respetivas investigações demonstram um aumento significativo da prescrição de IBP nos EUA e na Europa (Mazer-Amirshahi, Mullins, Van Den Anker, Meltzer, & Pines, 2014; Pozo, Pinar, Jiménez, & Antónanzas, 2013; Vliet et al., 2008), assistindo-se a um uso excessivo deste tipo de terapêutica nos estabelecimentos hospitalares (Ahrens, Chenot, Behrens, Grimmsmann, & Kochen, 2010; Durand, Willett, & Desilets, 2012). Dados apresentados por Vaz et al. (2016) indicam que na Europa, entre os anos de 2000 e 2007, o consumo de IBP aumentou significativamente para o quadruplo (14,4 DDD/1000 habitantes/dia para 55,2 DDD/1000 habitantes/dia) e de entre os dezasseis países analisados no estudo, no ano de 2007, Portugal foi nomeado o terceiro país que apresentou maiores gastos com estes fármacos e o quarto no que diz respeito à prevalência de utilização dos mesmos, ainda assim foi possível observar-se um igual consumo excessivo, representando um aumento de 22%, entre os anos de 2012 e 2014, com base nos dados da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.

A terapêutica farmacológica à base de IBP pode ser limitada no tempo e, neste caso, tem uma duração máxima que varia entre as quatro e as oito semanas, podendo prolongar-se até doze semanas, em caso de utilização de rabeprazol na úlcera gástrica (Vaz et al., 2016). A utilização de IBP com tempo limitado é adequada para o tratamento das úlceras duodenal e gástrica, da esofagite de refluxo/erosiva, da DRGE sintomática, em associação a antibióterapia em regimes terapêutico adequado para a erradicação da *H. pylori* (e também, quando associada a DUP). Portanto, quando se fala da utilização de IBP a longo prazo, fala-se de uma terapêutica farmacológica que ultrapassa as 12 semanas e a sua utilização é adequada para o tratamento de estadios graves de DRGE (por exemplo, esofagite erosiva e EB) (Vaz et al., 2016). Em contrapartida, os autores Malfertheiner, Kandulski, & Venerito, (2017), dependendo da natureza da doença, identificam a terapêutica a curto prazo, como sendo de duas a oito semanas de ingestão de IBP, e a longo prazo se for um período superior a oito semanas de ingestão contínua, intermitente ou “*on-demand*”.

Uma vez que os IBP são muitas vezes utilizados como tratamento a longo prazo, há a necessidade de avaliar os vários efeitos que os mesmos acarretam para o doente. Por outro lado, além de ser necessário ter em conta os efeitos negativos que esta terapêutica pode comportar quando administrada por longos períodos de tempo, constata-se igualmente que o abuso da utilização de IBP pode ter como fundamento a ideia de que o tratamento por IBP é seguro, o que resulta, frequentemente, na continuação da terapêutica, que continua a ser prescrita pelos médicos aos seus pacientes (Mat Saad, Collins, Lobo, & O'Connor, 2005). De acordo com Vaz et al. (2016), os principais fatores que determinam a alta prevalência de utilização dos IBP são “a prescrição sem indicação clínica plausível em doentes polimedicados com ausência de fatores de risco, ou com distúrbios gástricos menores (por exemplo, a dispepsia clinicamente não investigada, tanto a nível hospitalar, como em ambulatório), a automedicação (existência de alguns IBP não sujeitos a receita médica) e por fim, a prescrição induzida (iniciada em meio hospitalar, com ou sem indicação, e que permanece nos diversos contextos de prestação de cuidados)” (Vaz et al., 2016).

A literatura científica refere hipergastrinemia (HG), infeção por *Clostridium difficile* (CDI), défice de absorção de vitamina B<sub>12</sub> (DVB<sub>12</sub>), défice de absorção de cálcio e risco de osteoporose, pneumonia adquirida na comunidade (PAC), síndrome coronário agudo (SCA), demência e hipersecreção ácida *rebound* (HSAR) como possíveis consequências da utilização crónica dos inibidores a bomba de protões.

Pelo exposto, este trabalho constitui-se numa revisão bibliográfica da literatura científica que disserta sobre os IBP, tendo como principal objetivo de sistematizar a informação disponível quanto aos efeitos decorrentes da sua utilização a longo prazo. Atendendo ao objetivo definido e o qual conduz todo o estudo, a presente monografia incluiu artigos, nacionais e internacionais, publicados sobretudo nos últimos 10 anos e que apresentam informação pertinente acerca da temática em foco.

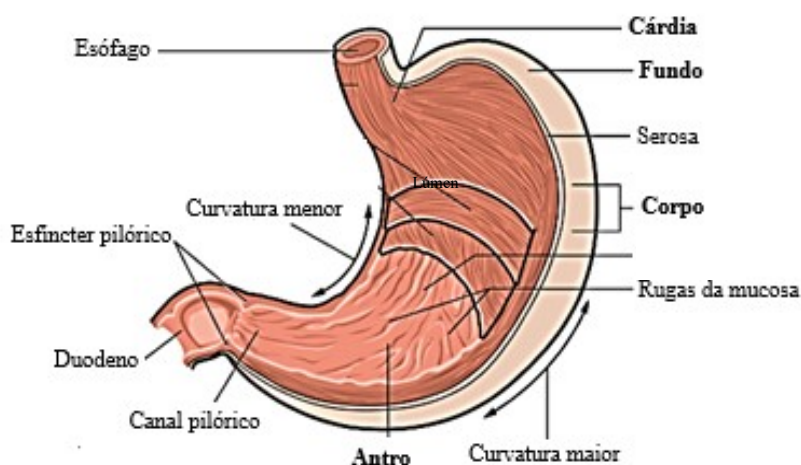
A pesquisa foi efetuada com o recurso a diversas bases de dados eletrónicas, entre elas: a PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, Lilacs, UpToDate, Scielo, ResearchGate. Aquando da pesquisa nas bases de dados, feita em português e em inglês, utilizaram-se os operadores booleanos “E” e “OU” (em inglês, “AND” e “OR”), com as seguintes palavras-chave: “Inibidores da Bomba de Protões” (“*Proton Pump Inhibitors*”), “Efeitos adversos” (“*Adverse effects*”), “Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões a longo prazo” (“*Long-term use of Proton Pump Inhibitors*”).

## DESENVOLVIMENTO

### 1. Estômago: anatomia e fisiologia

O estômago é um dos vários órgãos que faz parte do aparelho digestivo do ser humano, o qual é composto pelo tubo digestivo e pelas glândulas anexas (Seeley, Stephens, & Tate, 2005). O estômago humano é um segmento dilatado do tubo digestivo e encontra-se localizado na parte superior esquerda do abdômen (Seeley et al., 2005). Nele ocorre parte da digestão e da absorção, sendo neste órgão que se dá a mistura dos alimentos com as secreções gástricas, originando uma forma semi-fluída, a que se dá o nome de quimo. A sua principal função assenta no armazenamento e mistura do quimo, segregando muco, ácido clorídrico, gastrina, factor intrínseco (estabelece a ligação à vitamina B<sub>12</sub> e possibilita a sua absorção) e, por fim, o pepsinogénio que é a forma inativa da pepsina, enzima responsável pelo processo de degradação de proteínas (Wilson & Stevenson, 2013; Yandrapu & Sarosiek, 2015).

Quanto à sua composição, o estômago é composto por quatro áreas anatómicas – cárdia, fundo, corpo, e antro, como se pode verificar através da figura 1, onde as mesmas se encontram destacadas.

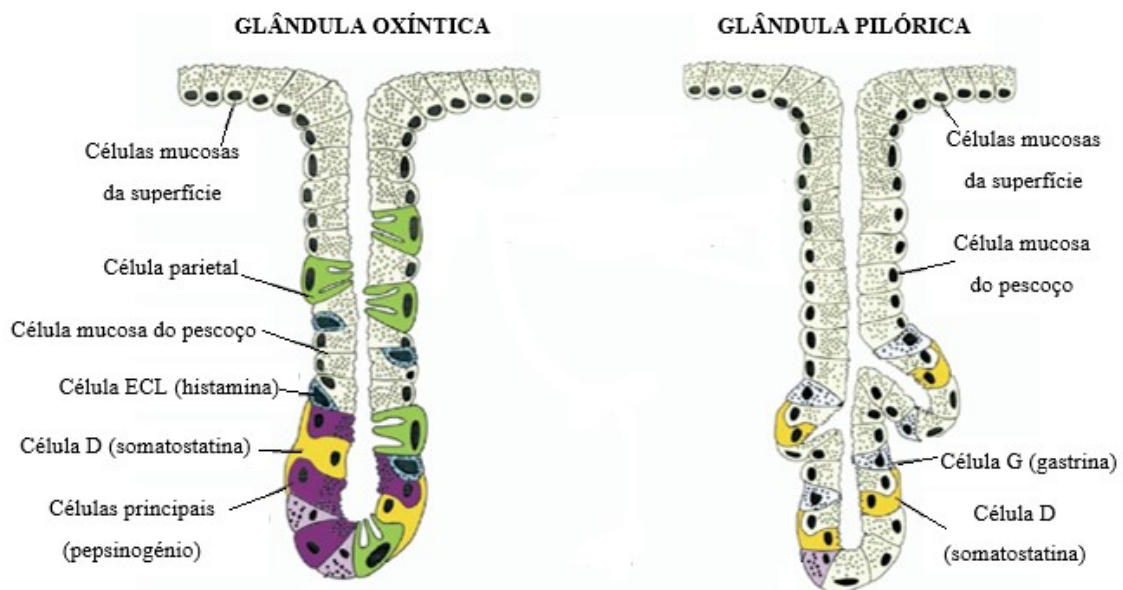


**Figura 1.** Anatomia do estômago (adaptado de OpenStax, 2013)

O estômago apresenta também duas áreas funcionais: a glândula oxíntica ou gástrica e a glândula pilórica (antro), capazes de secretar substâncias responsáveis pelos processos de digestão e homeostase do estômago (figura 2) (OpenStax, 2013; Schubert & Peura, 2008).

As glândulas oxínticas encontram-se distribuídas no fundo e no corpo do estômago (representando 80% do órgão) e são constituídas por células de diferentes tipos e funções: as células parietais são responsáveis pela secreção de ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco; as células principais (zimogénicas) secretam pepsinogénio, a forma inativa da proenzima pepsina, sendo o HCl fundamental para esta conversão; as células mucosas, capazes de secretar muco e iões bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), os quais têm influência na proteção da mucosa gástrica face a alimentos abrasivos e à acidez estomacal; as células enterocromafins (ECL) que secretam histamina; e por fim as células D, responsáveis por secretar somatostatina, principal inibidor da secreção ácida (Schubert, 2015; Wilson & Stevenson, 2013).

As glândulas pilóricas estão localizadas no antro do estômago (representando 20% do órgão), estas são constituídas por células D, células mucosas e por células G, que após a sua estimulação são capazes de libertar a gastrina, considerada o principal estimulante hormonal da secreção ácida (Schubert, 2015; Schubert & Peura, 2008). A figura abaixo representa a estrutura das glândulas presentes na mucosa gástrica (Figura 2).



**Figura 2.** Estrutura e composição das glândulas oxíntica e pilórica (adaptado de Schubert & Peura, 2008)

Ou seja, as células ECL são as principais células enteroendócrinas da mucosa gástrica e encontram-se na região fúndica do estômago, assumindo como principais funções: a regulação da secreção de ácido gástrico pela célula parietal; facilitar a secreção de outras células enteroendócrinas; intervir nos processos anti-inflamatórios locais, no



crescimento e diferenciação celular do epitélio (Lambrecht, Yakubov, Zer, & Sachs, 2006).

Já as células D, encontram-se no antro gástrico, sendo responsáveis pela emissão da hormona somatostatina, o principal inibidor péptico da secreção ácida, atuando sobre as células G, ECL e também nas células parietais (Wilson & Stevenson, 2013).

Por sua vez, as células G encontram-se nas glândulas pilóricas do antro do estômago, e ao emitirem a hormona gastrina, estas células atuam no processo da produção do muco pancreático e de ácido clorídrico pelas células parietais (Ferrand & Wang, 2006).

A composição e função dos dois tipos de glândulas acima referidos, encontram-se resumidos na tabela 1.

**Tabela 1.** Constituição e funções das glândulas da mucosa gástrica (adaptado de Wilson & Stevenson, 2013).

Glândula	Localização	Tipo de células	Substâncias secretadas	Função
<b>Glândula Oxíntica</b>	Fundo e Corpo do estômago	Células parietais	HCl Fator intrínseco*	Hidrólise; Esterilização da refeição Absorção de Vit.B12
		Células principais	Pepsinogénio	Digestão proteica
		Células mucosas	Muco e $\text{HCO}_3^-$	Gastroproteção
		Células ECL	Histamina	Regulação da secreção ácida
		Células D	Somatostatina	Regulação da secreção ácida
		Células D	Somatostatina	Regulação da secreção ácida
<b>Glândula Pilórica</b>	Antro do estômago	Células mucosas	Muco	Gastroproteção
		Células G	Gastrina	Regulação da secreção ácida

\* glicoproteína

### 1.1. Função neuroendócrina: processo de secreção ácida

O ácido gástrico é produzido no estômago pelas células parietais. Este mata microorganismos, incluindo o *H. pylori*, desempenhando também um papel importante na proteólise (digestão de proteínas), ao facilitar a absorção de vitamina B<sub>12</sub>, cálcio e ferro para além de prevenir infeções entéricas e o supercrescimento bacteriano (DuPont, 2018; Ito & Jensen, 2010). O estômago humano contém aproximadamente  $1 \times 10^9$  de células parietais, com o número de células parietais determinando a taxa máxima de secreção e respondendo pela variabilidade entre os indivíduos (Schubert & Peura, 2008). As células parietais estão localizadas nas partes média e baixa das glândulas oxínticas do estômago. Estas sofrem alterações morfológicas, desde o estado de repouso até ao estado estimulado, ou seja, na ausência de estímulo a  $H^+/K^+$ -ATPase permanece nas tubulovesículas citoplasmáticas numa forma inativa; na presença de estímulo, a bomba  $H^+/K^+$ -ATPase migra das tubulovesículas citoplasmáticas para a membrana plasmática apical, o que leva à extensão da superfície apical das células apicais e consequente exposição do lúmen gástrico a um amplo número de bombas. A secreção de ácido da célula parietal no lúmen é um processo que exige energia, no qual a célula parietal deve gastar uma grande quantidade de energia para concentrar os iões de hidrogénio ( $H^+$ ). Essa energia vem do trifosfato de adenosina (ATP), que é produzida pelas numerosas mitocôndrias localizadas dentro da célula. Quando a célula parietal bombeia  $H^+$  para o lúmen gástrico, este é trocado por potássio ( $K^+$ ) através da membrana da mucosa. Esse transporte ativo é catalisado pela enzima  $H^+/K^+$ -ATPase e é chamada de bomba de protões gástrica, sendo a etapa final da secreção ácida e o alvo terapêutico para os IBP (Di Mario & Goni, 2014; Schubert, 2015).

A produção de HCl no lúmen estomacal é resultante de várias trocas iónicas, como ilustrado na figura 3. Esta ocorre no citoplasma da célula parietal pela superfície serosa, através da água ( $H_2O$ ) e dióxido de carbono ( $CO_2$ ) juntamente com a participação de uma enzima, a anidrase carbónica. Esta reação vai originar ácido carbónico, em que este, por sua vez, dissocia-se nas suas espécies iónicas dando origem a protões e iões bicarbonato. Após a sua decomposição iónica, os iões hidrogénio atravessam por transporte ativo através da mucosa da célula parietal para o lúmen do estômago, pela bomba  $H^+/K^+$ -ATPase. Os iões bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) produzidos atravessam a membrana basolateral, através de um transportador iónico, onde se procede a troca de  $HCO_3^-$  por iões cloro ( $Cl^-$ ), ambos a favor do gradiente de concentração. Os iões  $Cl^-$  que entram no interior

da célula parietal, são conduzidos por transporte passivo (contra o gradiente de concentração, via canais  $\text{Cl}^-$ ), para a membrana apical. Os íons  $\text{Cl}^-$  que atingem o lúmen do estômago vão compensar as cargas positivas resultantes da secreção dos prótons, verificando-se o transporte destes pela bomba  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase, e assim originando o HCl (Kopic & Geibel, 2013; Seeley et al., 2005).

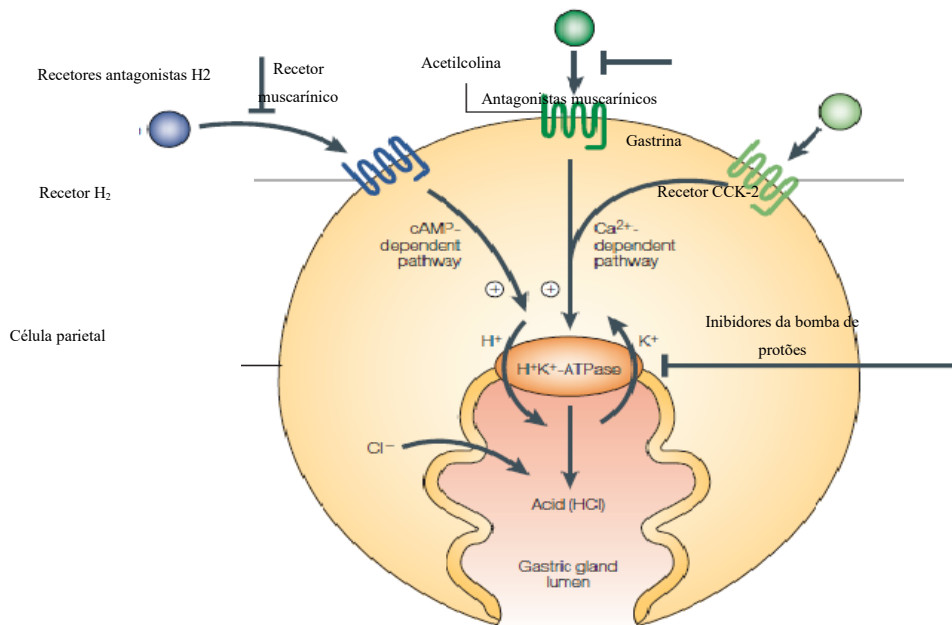
A secreção ácida pela célula parietal é um processo complexo regulado por vias parácrinas, endócrinas e neurais, que deve ser formalmente regulada e produzida conforme a necessidade, com o intuito de explorar os seus benefícios e minimizar os danos. O sistema nervoso entérico (SNE) é responsável pelos principais estímulos fisiológicos que regulam a secreção ácida, resultantes da ação da acetilcolina, gastrina e histamina (Schubert, 2015).

No que concerne ao mecanismo de regulação neural, o seu resultado final é o aumento da atividade secretora das células parietais, uma vez que a estimulação parassimpática dos neurónios através da ligação direta aos recetores muscarínicos  $\text{M}_3$  (com início no tronco cerebral e terminando nas células da mucosa gástrica), provoca a libertação do neurotransmissor acetilcolina pelos neurónios pós-ganglionares do nervo vago, o qual, por sua vez, induz, ao mesmo tempo, a secreção das células principais e a produção, por parte das células endócrinas, de gastrina e histamina, elevando os níveis de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (Scarpignato, Pelosini, & Di Mario, 2006; Schubert, 2014).

Quanto aos mecanismos hormonais, é importante salientar que as ECL são responsáveis pela produção da histamina, uma hormona que assume um papel essencial na secreção de ácido no lúmen gástrico, dado que se liga aos recetores  $\text{H}_2$ , originando a subida dos níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) que, consequentemente, estimula a bomba de prótons gástrica a produzir HCl (Di Mario & Goni, 2014; Wilson & Stevenson, 2013).

A ligação da histamina aos seus recetores promove a ativação da adenilato ciclase (AC), enzima responsável por impedir a conversão de ATP em AMPc, levando ao aumento deste e do  $\text{Ca}^{2+}$  a nível intracelular que, por sua vez, leva à translocação da bomba  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase para a membrana apical e, consequente aumento da secreção de prótons ( $\text{H}^+$ ) no lúmen gástrico e diminuição do pH gástrico. Ainda assim, a histamina atua de forma indireta na inibição da secreção de somatostatina pela ligação aos recetores  $\text{H}_3$  presentes nas células D e estimula a secreção de gastrina (Di Mario & Goni, 2014; Schubert, 2015; Schubert & Peura, 2008; Wilson & Stevenson, 2013).

A gastrina é um estímulo crucial para a secreção ácida, está presente nas células G do antro gástrico e duodeno e incentiva o processo de secreção ácida, estimulando indiretamente a célula parietal através dos recetores de colecistocinina-2 (CCK-2) provocando assim, um aumento do cálcio a nível intracelular e consequente indução da bomba de protões. No entanto, a presença destes recetores também é notável nas células ECL, aos quais a gastrina se liga permitindo também a libertação da histamina. A gastrina tem um efeito trófico nas células ECL e regula a proliferação das mesmas. O aumento dos níveis de gastrina (hipergastrinemia) resulta num aumento no número de células ECL (hiperplasia) que, por sua vez, leva a um aumento de cromogranina A (CgA) no sangue, a qual se traduz numa glicoproteína ácida armazenada nos grânulos de secreção das células ECL (Ito et al., 2017; Schubert & Peura, 2008). Os mecanismos da secreção ácida são demonstrados na figura 3.



**Figura 3.** Processo de secreção ácida da mucosa gástrica (adaptado de Olbe, Carlsson, & Lindberg, 2003)

Relativamente aos mecanismos endócrinos, constata-se que as células D segregam somatostatina, uma hormona que inibe todas as fases de ativação das células parietais (isto, quando se liga aos recetores da somatostatina – SST<sub>2</sub> – e os quais estão presentes nas células G, ECL e nas células parietais, tendo um efeito inibitório sobre a produção de gastrina (nas células G), histamina (nas células ECL) e ácido clorídrico (nas células parietais). Também a produção local de prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e de

prostaglandinas  $I_2$  ( $PGI_2$ ), sintetizadas pelo ácido araquidónico por via da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), atuam sobre a inibição da secreção de ácido, provocando a secreção de bicarbonato e muco, dilatando os vasos sanguíneos da mucosa (Wilson & Stevenson, 2013; Yandrapu & Sarosiek, 2015).

A somatostatina é produzida pelas células D, presentes nas glândulas oxíntica e pilórica e é vista como o principal inibidor da secreção ácida. O baixo pH gástrico e o aumento dos níveis de gastrina provocam um efeito de *feedback* negativo que por sua vez, envolve a libertação de somatostatina, a qual se liga a recetores presentes nas células parietais, de forma a atenuar o processo de secreção ácida. Deste modo, a somatostatina atua via parácrina, inibindo diretamente a secreção de HCl das células parietais e indiretamente, através da inibição da secreção de histamina das células ECL e a de gastrina das células G (Schubert, 2014, 2015; Wilson & Stevenson, 2013).

Acerca da regulação da secreção ácida, é importante referir que esta se desenvolve ao longo de três fases, sejam elas: a fase cefálica; a fase gástrica; e a fase intestinal (Seeley et al., 2005).

Na fase cefálica, o cheiro, o paladar, a estimulação dos recetores táteis que decorrem ao longo da mastigação e da deglutição, estimulam os centros bulbares que, por sua vez, exercem influência sobre a secreção gástrica (Seeley et al., 2005).

Na fase gástrica, os alimentos já se encontram no estômago, sendo a fase onde são produzidas maiores quantidades de secreções gástricas, apresentando como principais estímulos a distensão gástrica e a presença de aminoácidos e péptidos no estômago (Seeley et al., 2005; Wilson & Stevenson, 2013).

Por fim, a terceira e última fase, a fase intestinal, é controlada através da entrada do conteúdo gástrico ácido no duodeno e é a presença de quimo no duodeno que ativa os mecanismos nervosos, bem como os mecanismos hormonais (Seeley et al., 2005). Na Tabela 2 apresenta-se, de forma resumida, as três fases da secreção gástrica.

**Tabela 2.** As três fases da secreção gástrica (adaptado de Seeley et al., 2005, p.892)

Fase céfálica	Fase gástrica	Fase intestinal
1. O sabor ou o cheiro, a comida, as sensações tácteis provocadas pelos alimentos na boca, ou até o pensar em comida, estimulam os núcleos vagais bulbares.	1. A distensão gástrica ativa um reflexo parassimpático. Os potenciais de ação são conduzidos pelo nervo vago para o bulbo raquidiano.	1. A presença de quimo no duodeno com um pH < 2 ou contendo produtos da digestão das gorduras inibe a secreção gástrica através de três mecanismos.
2. Os potenciais de ação parassimpáticos são conduzidos pelo nervo vago até ao estômago.	2. O bulbo raquidiano estimula as secreções gástricas.	2. Os potenciais de ação sensoriais do nervo vago para o bulbo raquidiano inibem os impulsos motores eferentes do bulbo.
3. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas do nervo vago estimulam os neurónios pós-ganglionares no plexo mientérico gástrico.	3. A distensão do estômago também ativa reflexos locais que aumentam as secreções gástricas.	3. Os reflexos locais inibem a secreção gástrica.
4. As fibras pós-ganglionares estimulam a secreção das células principais e parietais, estimulando também a secreção de gastrina pelas células endócrinas.		4. A secretina, o polipéptido inibidor gástrico e a colecistoquinina (CCK) produzidos pelo duodeno, inibem a secreção gástrica no estômago.
5. A gastrina entra em circulação e retorna ao estômago, onde também estimula a secreção das células parietais e principais.		

É importante ter uma percepção geral da anatomia do estômago, de como a regulação fisiológica da secreção gástrica é conseguida e regulada, uma vez que esta se revela uma ferramenta útil na terapêutica das patologias gástricas, bem como, entender como ocorre a produção de HCl, para perceber o modo de atuação dos inibidores da bomba de protões. Em seguida abordam-se diversas patologias que integram o espectro das doenças relacionadas com a secreção ácida e que envolvem a terapêutica farmacológica com os IBP.

## 2. Patologias Gástricas

Apresentam-se seguidamente, e de forma sucinta, as principais patologias associadas à secreção ácida e para a terapêutica das quais os IBP são muitas vezes utilizados: dispepsia, DRGE, EB, infeção por *H. pylori*, SZE, úlceras pépticas (gástricas e duodenais).

### 2.1. Dispepsia

A dispepsia é um sintoma que se caracteriza por dor ou ardor epigástrico e enfartamento, podendo ainda sentir-se náuseas e distensão abdominal. Sustentando nas ideias de diversos autores, Troncon (2001) explica que se trata de “uma condição clínica que se caracteriza pela ocorrência de sintomas atribuíveis aos segmentos mais proximais do trato gastrointestinal em pacientes que não apresentam qualquer evidência de doença orgânica ou anormalidade estrutural do tubo digestivo, mesmo após adequada investigação endoscópica, ultrasonográfica, bioquímica, hematológica e microbiológica” (Troncon, 2001, p.208).

De acordo com Moayyedi e colaboradores (2017), a dispepsia pode ser definida como um distúrbio digestivo e o qual engloba um vasto conjunto de sintomas que afetam o trato gastrointestinal superior, como sensação de ardor ou desconforto/dor na região epigástrica com duração de pelo menos um mês (sintoma predominante), pode ainda estar associada à saciedade precoce, enfartamento pós-prandial, náuseas, vômitos e sensação de distensão abdominal.

A dispepsia pode ser classificada em dois tipos: dispepsia não investigada, a qual se define como uma afeção com sintomas clinicamente avaliados que tem origem no trato gastrointestinal superior, mas que não foram investigados pela endoscopia digestiva alta, que inclui os sintomas descritos anteriormente e a dispepsia funcional que se refere a uma situação que a endoscopia digestiva alta não revelou uma causa potencial para a dispepsia, ou seja, pacientes com endoscopia normal, cuja sintomatologia não sugere DRGE, designando-se por doença do refluxo não erosiva (DRNE) (Talley, Vakil, & Moayyedi, 2016; Nimish Vakil, 2006; Zanten et al., 2000).

No que diz respeito aos seus sintomas, estes podem variar, mas na generalidade dos casos verifica-se que estes estão relacionados com o trato gastrointestinal superior e por isso, o indivíduo apresenta dor na região superior do abdómen e desconforto pós-prandial (Silva, 2008).

Por sua vez, quando estão mais relacionados com doenças do esôfago, o utente apresenta sintomas como pirose retroesternal, regurgitação, disfagia/odinofagia, pode também apresentar sintomatologia inespecífica como aerofagia e consequente eructação excessiva, ou ainda a presença de sintomatologia de base fisiopatológica de maior amplitude como náuseas e vômitos (Vakil et al., 2005). No entender de diferentes autores, o surgimento de dispepsia pode estar relacionado com diversas perturbações do trato gastrointestinal superior, entre elas a DUP, a DRGE, gastrites, neoplasias, dispepsia funcional e doenças do trato biliar (Drossman, 2006; Suzuki, Nishizawa, & Hibi, 2006; Tack & Lee, 2005).

Tendo por base os Critérios de Roma III, são considerados sintomas da dispepsia:

- Epigastralgia ou dor epigástrica: sensação desconfortável e subjetiva que o utente sente no decurso de uma lesão a nível tecidual, restrita à parte superior do abdómen, designada também de região epigástrica;
- Pirose: sensação de ardor desconfortável limitada à região retroesternal ou do epigastro;
- Desconforto pós-prandial/enfartamento: sensação desconfortável em que a alimentação permanece de forma prolongada no estômago;
- Saciedade precoce: sensação que o estômago fica cheio imediatamente após o início da refeição, desproporcional ao volume ingerido, onde o indivíduo não consegue terminar a refeição (Drossman, 2006).

No seu artigo, (Silva, 2008) agrupa as causas da dispepsia em três grupos. As causas digestivas pépticas incluem a dispepsia funcional, doença de refluxo gastroesofágico e úlcera péptica e as causas digestivas não pépticas incluem gastropatias específicas como a tuberculose, a infeção por citomegalovírus e a doença de *Crohn*, neoplasias, como a do pâncreas, estômago e do cólon e as síndromes de má absorção, como a doença celíaca. Por fim, as causas não digestivas, abrangem as doenças metabólicas, como a diabetes, por exemplo, o uso de certos fármacos (como AINE, antibióticos, xantinas e alendronato) e as doenças psiquiátricas, por exemplo a ansiedade, depressão, pânico e distúrbios alimentares.



## 2.2. Doença do refluxo gastroesofágico

A DRGE tem uma prevalência de 10 a 20% na população adulta ocidental, sendo a doença crónica mais comum do trato digestivo superior (Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, 2012). De acordo com o consenso de Montreal, a DRGE é uma condição que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo estomacal causa sintomas e/ou complicações problemáticas ou graves o suficiente para suscitar um comprometimento clinicamente significativo da qualidade de vida relacionada à saúde do paciente e resulta do refluxo retrógrado de ácido para o esófago, orofaringe e/ou trato respiratório (Vakil et al., 2006). Esta também pode ser descrita como “a incompetência do esfíncter esofágico inferior que permite o refluxo do conteúdo gástrico no esófago, causando dor epigástrica. O refluxo prolongado pode provocar esofagite, estenose e raramente metaplasia. O diagnóstico é clínico, algumas vezes por endoscopia” (DiMarino & Kimmel, 2018a). De facto, o que se verifica é que há uma passagem de conteúdo gástrico para o esófago, na ausência de vômito (SPG, 2012).

A DRGE pode ser classificada em dois grupos: síndromes esofágicas e extra-esofágicas. As primeiras, incluem síndromes sintomáticas, apresentando os sintomas ditos “típicos”, nomeadamente pirose e/ou regurgitação ou dor torácica associada ao refluxo e como síndromes com lesão esofágica, incluem a esofagite de refluxo, a estenose, o EB e o adenocarcinoma (Vakil et al., 2006). Já as segundas, as síndromes extra-esofágicas, estão associadas a tosse crónica, laringite, asma, cáries e erosões dentárias, sendo que os autores propõem ainda associações como a sinusite, a fibrose pulmonar, a faringite e a otite média recorrente (DGS, 2017; Vakil, 2006).

Esta doença pode ainda ser classificada em relação à ausência ou presença de erosões, isto é, sintomas de DRGE sem erosões no exame endoscópico constituem uma doença de refluxo não erosiva (DRNE), sendo esta a forma mais comum, enquanto que DRGE sintomática na presença de erosões constitui esofagite erosiva (EE), é importante distingui-las uma vez que o tratamento será estabelecido de acordo com a respetiva condição do paciente (Moayyedi & Talley, 2006). As manifestações clínicas típicas são regurgitação, pirose e hipersalivação (Vakil et al., 2006).

Segundo a Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia (2012), os principais sinais e sintomas na DRGE encontram-se distribuídos por quatro categoriais: típicos; de alarme; atípicos; e outros sintomas, como o demonstra a Tabela 3.

**Tabela 3.** Sinais e sintomas na DRGE (Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, 2012).

Típicos	Alarme	Atípicos	Outros sintomas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirose</li> <li>• Regurgitação ácida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfagia</li> <li>• Odinofagia</li> <li>• Emagrecimento</li> <li>• Anemia</li> <li>• Hemorragia digestiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor torácica não cardíaca</li> <li>• Manifestações:                         <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Otorrinolaringologia;</li> <li>2) Pulmonares;</li> <li>3) Orais.</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globus Ptialismo (“water brash”)</li> <li>• Náusea</li> </ul>

O tratamento da DRGE exige alterações no estilo de vida, terapêutica de supressão ácida com IBP e, em alguns casos, pode requerer cirurgia (DiMarino & Kimmel, 2018a). Tendo como referência a Norma 019/2017, no tratamento farmacológico da DRGE devem ser prescritos IBP, como primeira linha terapêutica e o tratamento por via cirúrgica deve ser considerado como opção terapêutica em pessoas que necessitam de tratamento de longa duração ou em doentes refratários ao tratamento médico (DGS, 2017).

Relativamente às alterações no estilo de vida, conhecidas como medidas não farmacológicas, os autores explicam que o utente deve proceder à elevação da cabeceira da cama, evitar o consumo de café, gorduras, decúbito nas 3h após a refeição, comidas condimentadas e tabaco. Quanto ao tratamento farmacológico são utilizados IBP: nos adultos esta terapêutica pode ser feita com omeprazol 20 mg/dia, normalmente durante quatro semanas para tratamento da esofagite de refluxo, bem como no tratamento sintomático da DRGE, podendo ir até oito semanas em doentes que não estejam completamente curados após o tratamento inicial; lansoprazol 30 mg/dia ou esomeprazol 40 mg/dia, 30 min. antes do pequeno-almoço (jejum) e em alguns casos, o paciente pode ter que tomar IBP duas vezes por dia, como por exemplo nos regimes terapêuticos incluídos na erradicação da *H.pylori*. Assim, o mesmo se aplica à população pediátrica, onde são utilizados os mesmos fármacos que na população adulta, mas com uma dosagem diferente, neste caso, menor e uma vez por dia (omeprazol 20 mg/dia, para crianças com  $\geq 2$  anos ou  $> 20$  kg, podendo ser aumentada para 40 mg/dia, se necessário e omeprazol 10 mg/dia para crianças com  $\geq 1$  ano ou com peso entre 10-20 kg; lansoprazol, 15 mg, para crianças com  $\leq 30$  kg ou 30 mg, para crianças com  $> 30$  kg) (DiMarino & Kimmel, 2018a; RCM Losec, 2014; RCM Nexium, 2014; RCM Ogasto, 2018).

### 2.3. Esófago de *Barrett*

O Esófago de *Barrett* caracteriza-se pela alteração do epitélio esofágico distal em epitélio colunar metaplásico, tal alteração é visível através do exame de endoscopia e é confirmada a presença de metaplasia intestinal por biópsia do esófago tubular (Wang & Sampliner, 2008). Segundo a Norma 019/2017 ocorre a substituição do habitual epitélio pavimentoso estratificado do esófago distal, por um epitélio cilíndrico anormal, com metaplasia intestinal especializada. Tem predisposição para o desenvolvimento de alterações malignas, com formação de displasia e, ulteriormente, de adenocarcinoma, conferindo um risco relativo 11,3 vezes superior ao da população geral (DGS, 2017).

Sobre os sintomas e as causas, importa referir que a principal causa é o ácido gástrico na DRGE que provoca uma lesão na mucosa esofágica, promovendo a inflamação, havendo alterações ao nível dos fatores de transcrição-chave do desenvolvimento celular (processo este designado de transdiferenciação) (Burke & Tosh, 2012; Spechler & Souza, 2014).

Relativamente ao seu tratamento, o EB pode ser tratado através do recurso ao tratamento endoscópico, a intervenção cirúrgica ou ao tratamento farmacológico, sendo que independentemente do tipo de terapêutica administrada, o objetivo é reduzir a agressão provocada pelo refluxo gastroesofágico e, concomitantemente, promover a regressão ou mesmo supressão da mucosa de *Barrett* de forma a evitar a sua evolução para estadios mais graves, como o adenocarcinoma, ou tratar precocemente as formas neoplásicas (Oh & de Meester, 2010). No tratamento farmacológico, importa salientar que o EB é frequentemente tratado como se fosse uma DRGE, tendo por base a ideia de que o EB é provocado pela DRGE, podendo intervir como quimioprevenção para displasia de alto grau e adenocarcinoma (Katz, Gerson, & Vela, 2013). A terapêutica à base de fármacos pode ser realizada por via do recurso aos IBP, os quais são mais eficazes na redução dos sintomas e na eliminação da EE, como também se pode recorrer a outras alternativas terapêuticas, como os antiácidos e ARH<sub>2</sub> (Chiba, Gara, Wilkinson, e Hunt, 1997; Katz et al., 2013).

#### 2.4. Infecção por *Helicobacter pylori*

A infecção por *H. pylori* é desencadeada por uma bactéria apta para sobreviver em condições extremas, incluindo em meios com valores de pH muito baixos, como é o caso do estômago. Trata-se de uma bactéria Gram-negativa que coloniza unicamente o epitélio gástrico e, na maioria dos casos, localiza-se no fundo e no corpo do estômago, mas é no antro que esta existe com maior densidade (Kusters, Vliet, & Kuipers, 2006; Mishra, 2013).

A *H. pylori* produz uma enzima, a urease, responsável pela conversão de ureia em amónia e bicarbonato, que vai neutralizar a acidez estomacal e permite a sua colonização e sobrevivência. De modo a reverter esta infecção, o esquema terapêutico, inclui antibióticos (antibacterianos) e fármacos modificadores da secreção ácida, incluindo os IBP (Osefo, Ito, & Jensen, 2009). De acordo com as normas de orientação clínica apresentadas pela Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia, o regime terapêutico a ser seguido como 1ª linha na erradicação da infecção por *H.pylori* assenta na associação entre um fármaco IBP, claritromicina e amoxicilina ou metronidazol, durante 7 dias, como se apresenta na Tabela 4. Este tratamento é normalmente o indicado, visto a população adulta portuguesa apresentar uma baixa taxa de resistência à claritromicina (15-20%), caso contrário teríamos de optar pela terapêutica de 2ª linha de modo a reverter a situação. O tratamento inicial estabelecido a cada doente deve ter uma duração de 7 dias, como referido anteriormente, contudo o prolongamento da terapêutica até aos 14 dias parece ter um ligeiro efeito clínico benéfico (SPG, 2007).

**Tabela 4.** Regimes terapêuticos para erradicação da *H.Pylori* (adpatado de Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia, 2007)

Terapêutica de 1.ª linha	Terapêutica de 2.ª linha
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBP 2id + Claritromicina 250-500mg 2id + Amoxicilina 1g 2id, 7 dias</li> <li>• IBP 2id + Claritromicina 250-500mg 2id + Metronidazol 500mg 2id, 7 dias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IBP 2id + Subcitato/subsalicilato de bismuto 120mg 4id + Metronidazol 500mg 3id + Tetraciclina 500mg 4id, 14 dias</li> <li>• IBP + Metronidazol ou Tinidazol 400/500mg 2id + Amoxicilina 1g 2id (ou Tetraciclina 500mg) 3id, 7-14 dias</li> </ul>

Para a erradicação da infecção por *H.pylori* de forma adequada deve ter-se em conta a tolerância do paciente à terapêutica de modo a fazer uma correta seleção dos antibióticos a serem utilizados no regime terapêutico, bem como os padrões de resistência. Assim, o IBP a ser utilizado neste regime de erradicação é indiferente, apenas é selecionado de acordo com os critérios clínicos do doente e consoante a sua adesão à

terapêutica em causa. Contudo, as posologias diferem entre cada IBP: Losec<sup>®</sup> 20mg, duas vezes por dia ou 40mg, uma vez por dia + amoxicilina 500mg e metronidazol 400/500mg (ou tinidazol 500mg), ambos três vezes por dia, 7 dias; Nexium<sup>®</sup> 20mg, duas vezes por dia; Pantoc<sup>®</sup> 40mg, duas vezes por dia, oscilando as dosagens dos antibióticos consoante a resistência do paciente aos mesmos (três regimes diferentes, neste caso); Pariet<sup>®</sup> 20mg, duas vezes por dia; Ogasto<sup>®</sup> 30mg, duas vezes por dia + 250-500mg de claritromicina + 1g de amoxicilina ou 250mg de claritromicina + 400-500mg de metronidazol (dois regimes diferentes) (RCM Losec, 2014; RCM Nexium, 2014; RCM Ogasto, 2018; RCM Pantoc, 2017b; RCM Pariet, 2015). Após insucesso da terapêutica de 1ª linha procede-se à terapêutica de 2ª linha, em que o primeiro regime terapêutico na presença de sais de bismuto não existe disponível em Portugal, desta forma recomenda-se a associação de IBP, com o metronidazol/tinidazol e amoxicilina (ou tetraciclinas), três vezes por dia. Em cada um dos regimes, se o doente continuar positivo para *H.pylori*, a terapêutica pode ser repetida (RCM Losec, 2014; RCM Nexium, 2014; RCM Ogasto, 2018; RCM Pantoc, 2017b; RCM Pariet, 2015; SPG, 2007).

## 2.5. Síndrome de Zollinger-Ellison

A SZE assume-se como uma doença rara, tendo uma incidência menor que 1% (Yoon, Kim, Jung, & Song, 2013). Segundo diversos autores, esta síndrome tem como principal característica a produção de gastrina por um tumor endócrino, o qual provoca uma hipersecreção de ácido gástrico, bem como a ulceração da mucosa do trato gastrointestinal (Rehfeld et al., 2011; Wilcox, Seay, Arcury, Mohnen, & Hirschowitz, 2011). Portanto, trata-se de uma condição em que o corpo produz uma elevada quantidade de gastrina e normalmente, os pacientes portadores desta síndrome têm pequenos tumores neuroendócrinos (ou gastrinomas) secretores de gastrina no duodeno ou no pâncreas, o que resulta na hiperestimulação da  $H^+/K^+$ -ATPase das células parietais e na libertação prolongada de ácido clorídrico (HCl). Esta síndrome é causada por estes tumores, e tem como sintomas dor abdominal, diarreia e por vezes, hematemeses. Antigamente, o tratamento de eleição para estes pacientes era a gastrectomia total, mas com a evolução da prática clínica, neste momento, os fármacos modificadores da secreção ácida, como por exemplo os IBP e os antagonistas dos recetores  $H_2$  ( $ARH_2$ ) são os indicados para tratar esta condição (Lal, 2016).

A patologia em causa está em 70% dos casos localizada no duodeno e em 30% no pâncreas, sendo que a sua sintomatologia é caracterizada pela presença de diarreia e

úlceras pépticas (Falconi et al., 2016). O tratamento da SZE, requer uma terapêutica crónica e a longo prazo dos inibidores da bomba de protões (DGS, 2011).

## **2.6. Úlceras pépticas**

As úlceras pépticas surgem mediante a perda do equilíbrio entre os fatores de proteção e os fatores que são agressivos para a mucosa gastroduodenal (Ramakrishnan & Salinas, 2007). As úlceras pépticas consistem numa ulceração da mucosa que se estende desde a camada mais superficial à camada muscular e o seu interior é constituído por material glandular amorfo, que é formado através da destruição dos tecidos pela presença de HCl. Estas podem acontecer em qualquer parte do trato gastrointestinal, no entanto, ocorrem mais frequentemente estômago e duodeno (Anand et al., 2018).

Apesar deste tipo de úlcera poder surgir em qualquer região do trato gastrointestinal, elas encontram-se maioritariamente no estômago, designando-se de úlcera péptica gástrica, a qual se caracteriza pelo enfraquecimento dos mecanismos de defesa da mucosa, ou no duodeno, sendo desenvolvida uma úlcera péptica duodenal, resultante da hipersecreção de HCl e pepsina, anulando a capacidade dos mecanismos de defesa evitarem a agressão (Damjanov, 2006; Harbison & Dempsey, 2005; Ramakrishnan & Salinas, 2007).

São diversas as causas de DUP, de entre as mais comuns, é de apontar a infeção por *H. pylori*, a medicação com AINE, o estilo de vida, o *stress* e a predisposição genética (Anand et al., 2018). Quanto à sua sintomatologia, a DUP caracteriza-se, principalmente, pela presença de dor epigástrica, dor pós-prandial e dor noturna, podendo estes sintomas serem diminuídos por via da ingestão de comida, havendo ainda outros sintomas, ainda que menos frequentes, que se devam ter em linha de conta: anemia (provocada pela hemorragia gastrointestinal); a perda de peso (devido à falta de apetite, ao receio da dor e aos vómitos causados pela obstrução do piloro) (Banerjee & Maulik, 2002; Yuan et al., 2006).

Os sintomas variam conforme o tipo de úlcera e a idade do utente, sendo que no caso da úlcera gástrica não existe um padrão consistente, particularmente quando se tratam de úlceras no canal pilórico e as quais estão associadas a sintomas de obstrução como a distensão, náuseas e vómitos, provocados por edema e cicatrização (DiMarino & Kimmel, 2018b). Por sua vez, as úlceras duodenais caracterizam-se por uma dor mais consistente, a qual surge a meio da manhã e atenua com a alimentação, regressa após duas

a três horas da refeição e pode surgir durante a noite, provocando um desconforto e acordando o indivíduo (DiMarino & Kimmel, 2018b).

Relativamente ao tratamento das úlceras pépticas, particularmente o seu tratamento farmacológico, verifica-se que é necessária a administração de antiácidos, uma vez que estes atenuam os sintomas mais rápido, devido ao seu rápido início de ação em comparação com os IBP (Banerjee & Maulik, 2002). No entanto, a terapêutica farmacológica também pode ser realizada com base nos IBP e por isso mesmo, na Tabela 5 discriminam-se as indicações e os esquemas posológicos aprovados para os IBP a serem utilizados no tratamento das úlceras pépticas (RCM Losec, 2014; RCM Ogasto, 2018; RCM Pantoc, 2017b; RCM Pariet, 2015; Recomendações Terapêuticas, 2017).

**Tabela 5.** Indicações e esquemas posológicos aprovados para os IBP utilizados no tratamento das úlceras duodenal e gástrica (adaptado de Recomendações Terapêuticas, 2017)

Tratamento da úlcera duodenal					
IBP	<i>Losec</i> ® (omeprazol)	<i>Ogasto</i> ® (lansoprazol)	<i>Pantoc</i> ® (pantoprazol)	<i>Nexium</i> ® (esomeprazol)	<i>Pariet</i> ® (rabeprazol)
Dose	20 – 40 mg/dia	30 mg/dia	40 – 80 mg/dia	40 mg/dia	20 mg/dia
Duração	2-4 semanas	2-4 semanas	2-4 semanas	4 semanas	4-8 semanas
Tratamento da úlcera gástrica					
IBP	<i>Losec</i> ® (omeprazol)	<i>Ogasto</i> ® (lansoprazol)	<i>Pantoc</i> ® (pantoprazol)	<i>Nexium</i> ® (esomeprazol)	<i>Pariet</i> ® (rabeprazol)
Dose	20 – 40 mg/dia	30 mg/dia	40 – 80 mg/dia	40 mg/dia	20 mg/dia
Duração	4-8 semanas	4-8 semanas	4-8 semanas	4-8 semanas	6-12 semanas

### 3. Inibidores da bomba de protões

Os IBP são pró-fármacos que necessitam de um meio ácido para se tornarem ativos; esta ativação desenrolar-se-á através da dupla protonação na célula parietal gástrica. Os IBP inibem irreversivelmente a bomba de protões - a trifosfatase de adenosina,  $H^+/K^+$ -ATPase - uma enzima que se encontra na membrana secretora apical da célula parietal gástrica, através de ligações covalentes com resíduos de cisteína da bomba de protões, desempenhando um papel essencial na secreção de protões ( $H^+$ ) (J. Shin & Sachs, 2008). Os IBP são classificados quanto à sua estrutura, em dois grupos: benzimidazóis (o que inclui medicamentos como o omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol<sup>1</sup>, pantoprazol e o rabeprazol) (Recomendações Terapêuticas, 2017) e imidazopiridinas (o que abrange medicamentos como o tenatoprazol, que embora

<sup>1</sup> Autorizado, mas não comercializado na Europa

submetido a avaliação pré-clínica, não está ainda aprovado para uso clínico) (Sachs, Shin, & Howden, 2006).

Estes fármacos são responsáveis pela redução da secreção de ácido gástrico, ao inibirem a enzima da última etapa do sistema que transporta o ácido das células parietais gástricas para o lúmen gastrointestinal (McDonagh, Carson, & Thakurta, 2009). E ainda, segundo Carolino e os colaboradores (2016) são assumidos como os fármacos que inibem a secreção ácida gástrica com maior potência e são hoje amplamente usados no contexto clínico, no tratamento da DRGE e da DUP, no tratamento ou profilaxia de gastropatias induzida por AINE ou corticosteroides, bem como na erradicação da infeção por *H.pylori* em associação a antibioterapia (Carolino et al., 2016).

A enzima  $H^+/K^+-ATPase$  que se encontra nas superfícies apicais das células parietais gástricas é a via final comum para medicamentos com diferentes mecanismos de ação que alteram a secreção de ácido gástrico (Aronson, 2016). Perante esta situação, foi sendo desenvolvido um conjunto de derivados benzimidazólicos que visavam a inibição da bomba de protões, passando a ser designados de IBP, tendo sido o omeprazol o primeiro IBP a ser utilizado no contexto clínico (Fellenius et al., 1981 citado por Aronson, 2016). A substituição dos fármacos antagonistas dos recetores  $H_2$ , pelos IBP deve-se, essencialmente, à atuação mais eficaz deste tipo de fármacos em variadas situações clínicas e também pelo facto de que os fármacos  $ARH_2$  apresentam uma curta duração de ação (4-8h) e, portanto produzem um resultado incompleto na inibição da secreção gástrica pós-prandial, ao contrário dos IBP que controlam a secreção ácida basal e estimulada produzindo um efeito antissecretório mais completo e de longa duração de ação (10-18h) (V.Savarino, 1989 citado por E. Savarino et al., 2018). Ainda assim, devido à sua eficácia, os IBP não só complementam outras terapêuticas, como são importantes para a atenuação dos sintomas da doença que se esteja a tratar, bem como no tratamento de certas patologias gastrointestinais, como da úlcera péptica e da DRGE.

De acordo com (DiMarino & Kimmel, 2018c), estes medicamentos podem atuar ao nível da inibição completa da secreção ácida, tendo uma ação duradoura e além disso, são importantes para a cicatrização ulcerosa, assumindo um papel igualmente importante nos esquemas de erradicação da *H. Pylori*. Uma vez que os IBP são administrados enquanto pró-fármacos e visando a sua proteção contra o ácido no lúmen gástrico, os medicamentos tomados por via oral são concebidos de modo a proporcionar uma libertação tardia do princípio ativo, o que impede a sua degradação (por exemplo, cápsulas, comprimidos gastrorresistentes) (Katzung & Trevor, 2017).



Segundo Sachs e colaboradores (2006), a ativação lenta tem em conta a ligação a um resíduo de cisteína que participa no transporte de prótons e que está localizado no fundo da membrana e, como os agentes redutores endógenos são responsáveis pelo reestabelecimento da atividade da  $H^+/K^+$ -ATPase, contribuem para uma maior duração da inibição do ácido gástrico (Sachs et al., 2006).

Os IBP são os medicamentos mais utilizados à escala mundial, seja no contexto ambulatorio, seja no contexto de internamento/hospitalar (Nehra, Alexander, Loftus, & Nehra, 2018), reunindo um vasto grupo de medicamentos, e dentro deste grupo terapêutico, o omeprazol e o pantoprazol são os dois princípios ativos mais consumidos, encontrando-se ambos entre os dez medicamentos mais vendidos, após análise de mercado de 2016 de autoria do Infarmed (Gomes & Simón, 2017). Segundo McDonagh e os colaboradores (2009), o omeprazol, o primeiro fármaco a ser descoberto desta classe, foi introduzido em 1989. Desde então, outros quatro inibidores da bomba de prótons foram introduzidos no mercado: lansoprazol, em 1995; rabeprazol em 1999; pantoprazol em 2000; e por fim, o esomeprazol em 2001. Em 2003, o omeprazol tornou-se disponível sem receita nos Estados Unidos (McDonagh et al., 2009).

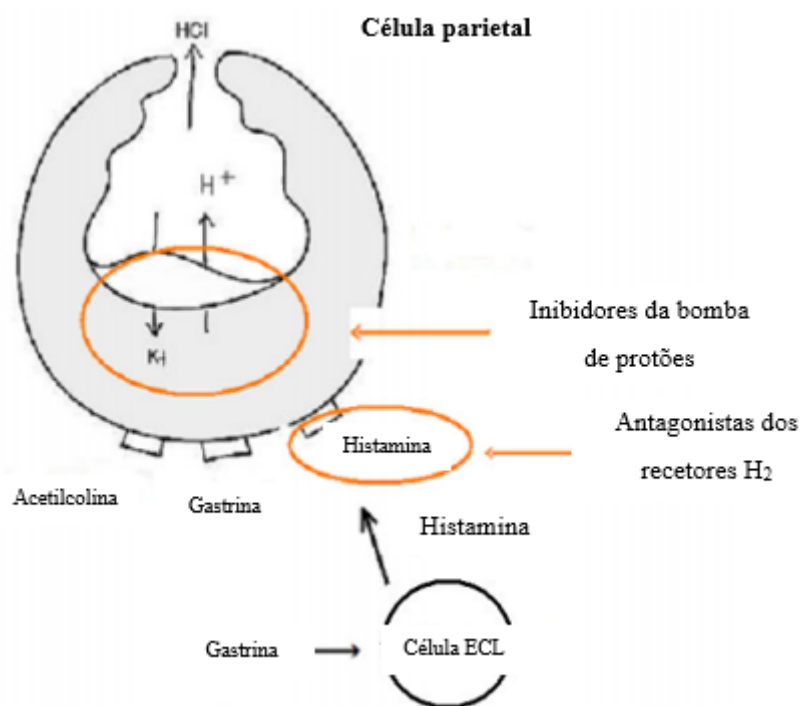
Em Portugal, os IBP atuam, maioritariamente, como supressores de acidez gástrica (fármacos antissecretores), sendo que as principais substâncias ativas comercializadas são: Losec<sup>®</sup> (omeprazol), Ogasto<sup>®</sup> (lansoprazol), Pantoc<sup>®</sup> (pantoprazol), Pariet<sup>®</sup> (rabeprazol) e Nexium<sup>®</sup> (esomeprazol) (Caramona et al., 2012). Contudo, importa sublinhar o facto de que apesar dos vários IBP existentes atuarem de forma semelhante, na medida em que inibem a secreção ativa de ácido nas células parietais, existem diferenças ao nível das suas propriedades farmacocinéticas, do metabolismo e das indicações clínicas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e Infarmed respetivamente (Strand, Kim, Daejin, & Peura, 2017).

Algumas das substâncias ativas dos IBP existem disponíveis em formulações intravenosas, como é o caso do esomeprazol, lansoprazol e pantoprazol, contudo o mesmo não se verifica com o rabeprazol e dexlansoprazol, uma vez que estes só se encontram disponíveis em formulações orais, nos Estados Unidos (DiMarino & Kimmel, 2018c; Strand, Kim, Daejin, et al., 2017). Contudo, em Portugal, apenas o Nexium I.V.<sup>®</sup> e o Pantoc I.V.<sup>®</sup> estão autorizados e comercializados pelo Infarmed (RCM Nexium, 2014; RCM Pantoc, 2017a, 2017b).

Após uma abordagem teórico-concetual dos IBP, em seguida, o eixo da nossa atenção volta-se para o mecanismo de ação dos IBP e suas respectivas propriedades farmacocinéticas.

### 3.1. Mecanismo de ação e propriedades farmacocinéticas

Os IBP comercializados são todos derivados de benzimidazol substituídos, verifica-se que, enquanto pró-fármacos e bases fracas, estes aglomeram-se nos espaços acídicos da célula parietal, como é o caso dos canículos secretores, onde se transformam em sulfenamidas ativas por uma reação catalisada pela presença de HCL, como exemplifica a figura 4 (Niklasson, 2008).

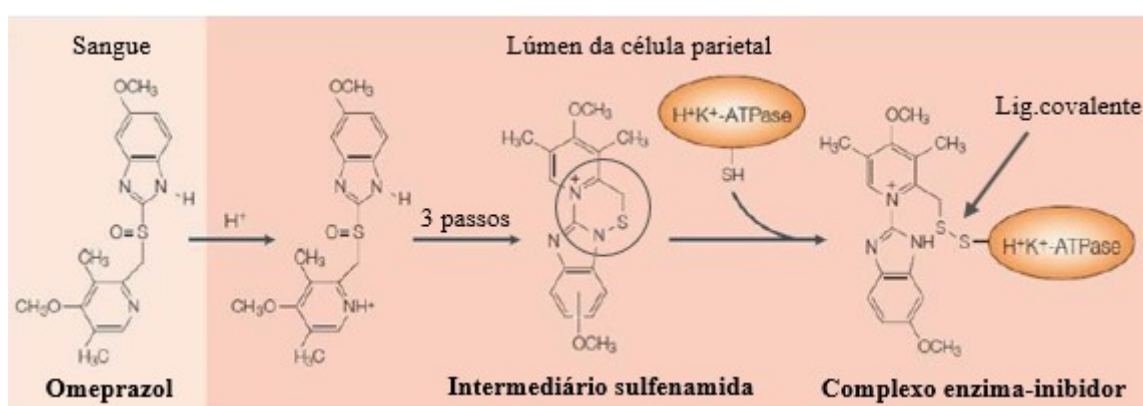


**Figura 4.** Célula parietal e os mecanismos da secreção ácida (Niklasson, 2008).

Por terem uma ligação similar, as sulfenamidas inibem de forma irreversível a bomba de prótons ( $H^+/K^+$ -ATPase), resultando numa inibição da secreção de ácido gástrico basal, o que explica a sua duração de ação, sendo de sublinhar o fato de que os IBP apenas se ligam às bombas ativas de prótons (Niklasson, 2008; Shin & Sachs, 2008). Ou seja, apenas as células parietais ativas é que são inibidas, visto que a capacidade da célula parietal secretar ácido é recomposta quando uma nova bomba de prótons se

transforma, ao nível do seu estado inativo na tubulovesícula, para a forma ativa, situando-se na superfície canalicular (Niklasson, 2008). Assim, do ponto de vista farmacológico, verifica-se a ligação covalente e irreversível da sulfenamida com os grupos sulfidrílo (SH) dos resíduos de cisteína (cys 892, no caso do omeprazol e esomeprazol; cys 321 no caso de lansoprazol; por fim, o pantoprazol e tenatoprazol ligam-se à cys 822) presentes no domínio extracelular da  $H^+/K^+$ -ATPase, enzima responsável pela etapa final do processo de secreção ácida (Olbe et al., 2003; Shin & Sachs, 2008).

Na Figura 5 é possível observar o mecanismo de ação do omeprazol, sendo que os restantes IBP atuam de forma semelhante no organismo humano.



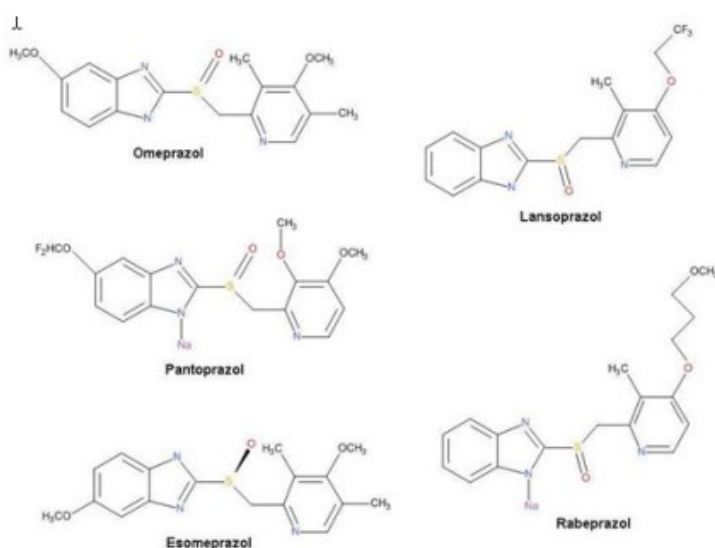
**Figura 5.** Mecanismo de ação do Omeprazol (adaptado de Niklasson, 2008).

Na célula parietal, a inibição da bomba de prótons é dose-dependente, uma vez que proporciona uma eficaz e rápida (1 a 2 horas) inibição da secreção gástrica, tanto basal quanto estimulada, independentemente do estímulo (RCM Losec, 2014). Contudo, a duração do efeito terapêutico é notavelmente mais extensa, permanecendo mesmo quando o fármaco já não se encontra em circulação, uma vez que se trata de uma inibição sobretudo irreversível (Astrazeneca, 2012; RCM Losec, 2014).

No caso do omeprazol, a inibição da secreção ácida é independente da quantidade de ácido estimulada, sendo que este atua na etapa final da produção de HCl, conferindo assim uma vantagem em relação aos outros fármacos antiulcerosos (Olbe et al., 2003). Assim, é necessário o tratamento de até 5 dias para se atingir o efeito máximo da inibição da secreção gástrica, tal como acontece com os restantes fármacos IBP (Goodman & Gilman's, 2006).

Ao nível do mecanismo de ação, os anéis benzimidazol e piridina, bem como a cadeia –CH<sub>2</sub>SO– são fulcrais para a atuação dos IBP, onde os substitutos, em ambos os anéis, são fundamentais na determinação da velocidade de conversão à sua forma ativa e na diminuição da toxicidade (Braga, Silva, Andréa, & Adams, 2011). Constatou-se ainda que na dose diária habitual do omeprazol (20-40mg/dia), este inibia a secreção ácida diária em cerca de 90% em maior parte dos pacientes, tornando-os praticamente aclorídricos. A elevada potência deste fármaco, poderá transmitir uma insegurança no seu uso a longo prazo ou como terapêutica crónica (Braga et al., 2011).

Na Figura 6 é possível observar a estrutura química dos cinco IBP comercializados em Portugal, atualmente: o omeprazol, o lansoprazol, o rabeprazol, o pantoprazol, o esomeprazol (S-isómero do omeprazol). Estas moléculas, têm todas a mesma estrutura base ( $\alpha$ -piridilmetilsulfinilbenzimidazol) diferindo apenas na natureza dos substituintes sobrepostos pelos anéis de piridina e benzimidazol, respetivamente (Braga et al., 2011).



**Figura 6.** Estrutura química dos IBP comercializados em Portugal (adaptado de Niklasson, 2008)

Assim, constata-se que os IBP determinam a inibição irreversível, não competitiva da ATPase de H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> das células parietais do estômago, ou seja, estes agentes inibem a bomba de protões dependente da H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, que controla a secreção de H<sup>+</sup> das células parietais para os canículos secretores.

Ainda relativamente às suas propriedades farmacocinéticas, os IBP são rapidamente absorvidos no intestino delgado e mantêm uma forte ligação com as

proteínas plasmáticas, sendo amplamente metabolizados no fígado pelo CYP450, particularmente o CYP2C19, que desempenha um papel bastante importante na conversão da sua estrutura base em metabolitos inativos. Mas também, em menor extensão, pelo CYP3A4 na biotransformação dos IBP (Shin & Kim, 2013).

### 3.2. Indicações terapêuticas

Os IBP são bastante utilizados no tratamento de doenças relacionadas com o trato gastrointestinal, abrangendo patologias como as úlceras pépticas (gástricas e duodenais) e a prevenção de recidiva das mesmas, a erradicação da *H. pylori* (quando complementada com a administração de antibióticos), a DRGE, a SZE e a esofagite de refluxo, sendo igualmente importante na prevenção e tratamento da doença da úlcera péptica induzida por AINE (DGS, 2011).

Em relação ao tratamento da úlcera duodenal (quando não se trata de um caso mais complexo), este implica uma terapêutica farmacológica com omeprazol (20 mg/dia), com lansoprazol (30 mg/dia) ou com pantoprazol (40 mg/dia) administrados ao longo de pelo menos, duas semanas. Segundo o mesmo autor, quando se trata de úlceras duodenais complicadas (úlceras múltiplas, hemorrágicas, úlceras com mais de 1,5 cm ou que ocorrem em utentes com doença de base grave), a terapêutica farmacológica baseia-se na administração de doses mais elevadas: omeprazol (40 mg/dia), lansoprazol (30 mg/dia) ou pantoprazol (80 mg/dia ou 40 mg, duas vezes por dia) administrados ao longo de quatro semanas (RCM Losec, 2014; RCM Ogasto, 2018; RCM Pantoc, 2017a). No entanto, também podem ser utilizados como terapêutica, o esomeprazol (40mg/dia) com uma duração de quatro semanas e rabeprazol (20mg/dia) durante quatro a oito semanas, no caso de haver doentes com fraca resposta à terapêutica inicial (RCM Esomeprazol, 2017; RCM Pariet, 2015).

Por outro lado, as úlceras gástricas implicam um tratamento que decorre entre quatro a oito semanas, à exceção do rabeprazol que tem uma duração da terapêutica de seis a doze semanas, sendo que quando se trata da esofagite de refluxo e da DRGE sintomática, o tratamento tem uma duração que varia entre quatro a oito semanas, onde o tratamento desta última patologia é complementado com terapia de manutenção a longo prazo, bem como na profilaxia das úlceras pépticas associadas à terapêutica com AINE e no síndrome de *Zollinger-Ellison* (Vaz et al., 2016).

A Norma 036/2011 da DGS dita que os IBP devem ser utilizados como terapêutica crónica perante as seguintes situações clínicas: DRGE com esofagite, na

DRGE sem esofagite com sintomatologia permanente, no EB, na úlcera péptica com episódios recorrentes e na síndrome de *Zollinger-Ellison* (DGS, 2011).

No entanto, segundo Nehra e seus colaboradores (2018) a FDA aprova os IBP como terapêutica farmacológica para o tratamento: da DRGE, incluindo a EE e a manutenção da EE, úlcera gástrica e duodenal, profilaxia de úlceras pépticas induzidas por AINE, erradicação da *H. Pylori* em combinação com antibióterapia e na gestão de condições hipersecretórias patológicas, como é o caso da síndrome de *Zollinger-Ellison* (Nehra et al., 2018). A mesma entidade, a FDA (2013), apresenta diversas indicações para os principais IBP e sua utilização – dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol – Tabela 6.

**Tabela 6.** Indicações clínicas e dosagens aprovadas pela FDA para adultos (adaptado de FDA, 2013).

Indicação	Dexlansoprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Omeprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
UD <sup>2</sup> – tratamento de curto prazo	Não aplicável (N/A)	N/A	15 mg/dia (4 semanas)	20 mg/dia	N/A	20 mg/dia (4 semanas)
UD - manutenção	N/A	N/A	15mg/dia	N/A	N/A	N/A
UD – Erradicação da <i>H. Pylori</i> para redução do risco de recorrência	N/A	<b>Terapia tripla:</b> 40 mg/dia, durante 10 dias	<b>Terapia tripla:</b> 20 mg, 2x/dia (10-14 dias) <b>Terapia dupla:</b> 30 mg, 3x/dia (14 dias)	<b>Terapia tripla:</b> 20 mg, 2x/dia (10 dias) <b>Terapia dupla:</b> 40 mg/dia (14 dias)	N/A	<b>Terapia tripla:</b> 20mg, 2x/dia (7 dias)
Cura de EE <sup>3</sup>	60 mg/dia (8 semanas)	20 mg ou 40 mg/dia (4-8 semanas)	30 mg/dia (8 semanas)	20 mg/dia (4-8 semanas)	40 mg/dia (8 semanas)	N/A
Manutenção da cura de EE	30 mg/dia	20 mg/dia	15 mg/dia	20 mg/dia	40 mg/dia	N/A
Cura da DRGE erosiva ou ulcerativa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20 mg/dia (4-8 semanas)
Manutenção da cura de DRGE erosiva ou ulcerativa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20 mg/dia
DRGE sintomática (não-erosiva)	30 mg/dia (4 semanas)	20 mg/dia (4 semanas)	15 mg/dia (8 semanas)	20 mg/dia (4 semanas)	N/A	20 mg/dia (4 semanas)

<sup>2</sup> Úlcera duodenal

<sup>3</sup> Esofagite erosiva

Tratamento de curto prazo de UG <sup>4</sup> benigna	N/A	N/A	30 mg/dia (8 semanas)	40 mg/dia (4-8 semanas)	N/A	N/A
Cura de UG associada a AINE	N/A	N/A	30 mg/dia (8 semanas)	N/A	N/A	N/A
Redução do risco de UG associada a AINE	N/A	20 mg ou 40 mg/dia (6 meses)	15 mg/dia (12 semanas)	N/A	N/A	N/A
Tratamento “OTC” <sup>5</sup> da pirose	N/A	N/A	15 mg/dia (14 dias)	20 mg/dia (14 dias)	N/A	N/A
Condições hipersecretoras patológicas	N/A	40 mg, 2x/dia	60 mg/dia	60 mg/dia	40 mg, 2x/dia	60 mg/dia

Ao nível das contra-indicações dos IBP, é de ressaltar que os pacientes que devem suspender ou reduzir a dose da terapêutica com IBP são: doentes assintomáticos ou que não apresentem indicação clínica clara para o uso da terapêutica com IBP, bem como fatores de risco ou genéticos; doentes com elevadas doses prescritas como terapêutica de manutenção, concorrentes a uma redução da dose; doentes com DRGE assintomática por um intervalo de tempo > 3 meses e por fim, doentes que tenham concluído na íntegra o esquema terapêutico para úlceras pépticas ou para erradicação da infeção por *H.Pylori* (Recomendações Terapêuticas, 2017).

Além disso, ainda que não existam contra-indicações em indivíduos com patologia hepática e renal, estes inibidores podem ser utilizados como terapêutica mas com particular atenção, na medida em que a metabolização dos pacientes é feita a nível hepático (Gill, Player, & Metz, 2011). De acordo com o que está descrito nos RCM dos fármacos em causa, estes são contra-indicados para quem tenha hipersensibilidade às substâncias ativas ou aos excipientes, é contra-indicada a associação concomitante com nelfinavir (propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes), bem como na gravidez e amamentação. (RCM Losec, 2014; RCM Nexium, 2014; RCM Ogasto, 2018; RCM Pantoc, 2017a, 2017b; RCM Pariet, 2015). É também de destacar o facto, já comprovado, de que o tratamento com base nos IBP pode encobrir os sintomas característicos do cancro gástrico (Rang, Ritter, Flower, & Henderson, 2016).

Apesar dos IBP serem dos medicamentos mais prescritos e utilizados como terapêutica farmacológica patologias gastrointestinais, a informação existente sobre os

<sup>4</sup> Úlcera gástrica

<sup>5</sup> “over-the-counter”

padrões naturais de utilização dos IBP é bastante vaga, é importante alertar igualmente para a necessidade de se avaliar a implementação de programas de contenção de custos, os quais impõem certas restrições às prescrições IBP (Jonasson, 2013).

Além disso, os IBP são considerados medicamentos seguros e eficazes, contudo, têm sido frequentemente administrados a pacientes com doenças gastrointestinais funcionais ou prevenção primária de dano gastroduodenal relacionado com o fármaco, mesmo que os seus efeitos benéficos para essas condições clínicas não tenham sido totalmente confirmados (Kinoshita, Ishimura, & Ishihara, 2018).



### 3.3. Critérios clínicos para a utilização de inibidores da bomba de prótons

A literatura que versa sobre o tema, indica que existem diversos critérios clínicos para a utilização de IBP no tratamento de patologias relacionadas com a secreção gástrica.

Na perspetiva de Vaz et al. (2016), reúnem os requisitos clínicos para a utilização de IBP os casos que em seguida se apresentam e que dizem respeito ao tratamento e à profilaxia: quanto ao tratamento limitado no tempo, ou seja, a curto prazo, este consiste num regime de quatro a oito semanas nas seguintes situações, úlceras pépticas (gástrica e duodenal), esofagite de refluxo, DRGE sintomática e por último, da erradicação da *H. Pylori* associada a antibioterapia (quando na presença de DUP); e por fim, o tratamento a longo prazo (mais de oito semanas) é indicado nos estadios graves de DRGE, como é o caso da EE, EB e SZE. Ainda no que diz respeito à profilaxia, no caso de pacientes sob terapêutica com AINE e que apresentam fatores de risco como hemorragia, bem como em doentes críticos e que evidenciem fatores de risco para úlcera de *stress*.

Tendo em linha de conta a ética profissional, antes de se iniciar a terapêutica farmacológica à base de IBP no doente com sintomas dispépticos, o médico deve optar numa primeira fase, pelas alterações do estilo de vida do doente, tais como, evitar uma alimentação à base de alimentos fritos, gordurosos e condimentados, a ingestão de bebidas alcoólicas e gaseificadas, consumo de café, citrinos e chocolate; evitar certos comportamentos, como excesso de peso, a cabeceira da cama baixa, refeições volumosas antes de deitar, bem como decúbito nas 3h após a refeição, roupa apertada; e por fim, também eliminar a possibilidade de estar a ser consumida medicação que predisponha para o desencadeamento de dispepsia, nomeadamente, AINE, anti-colinérgicos, ácido acetilsalicílico, corticosteroides, dopaminérgicos, bifosfonatos e bloqueadores dos canais de cálcio (DGS, 2011; Katz et al., 2013).

Segundo o exposto na Norma 019/2017 da DGS, constituem critérios da utilização de IBP como terapêutica farmacológica, nas seguintes situações:

- Síndrome Esofágica de DRGE: No indivíduo com síndromes esofágicas de DRGE e com resposta clínica alcançada após quatro a oito semanas de terapêutica, é indicada descontinuação gradual da dose do IBP até à sua suspensão; contudo, se os sintomas forem recorrentes após suspensão de IBP, deve ser estabelecida terapêutica de manutenção, com a dose diária normal (uma a duas vezes por dia) ou com a dose mais baixa e efetiva, incluindo a possibilidade de tratamentos

intermitentes, como por exemplo com antiácidos ou ARH<sub>2</sub>, uma vez que estes atuam mais rápido que os IBP no alívio sintomático (DGS, 2017).

- DRGE com esofagite: No indivíduo que se encontra nesta situação clínica, são prescritos IBP em doses mais altas do que a de manutenção durante um período de oito semanas, para o alívio sintomático e cura da esofagite; e, posteriormente, em uso crônico com uma dose de manutenção, ou com a dose mais baixa que mantenha os sintomas controlados; também, em indivíduos com resposta sintomática incompleta à terapêutica com IBP uma vez por dia, o aumento da dose para duas vezes por dia, pode resultar num alívio sintomático adicional (DGS, 2017).

Seguidamente, abordam-se os efeitos adversos decorrentes da terapêutica farmacológica à base de IBP, bem como as suas interações.

### **3.4. Efeitos adversos e interações medicamentosas**

Os IBP constituem terapêuticas farmacológicas eficazes e que são toleradas pelos utentes, no entanto, cefaleias, dor abdominal, náuseas/vômitos, obstipação/diarreia e flatulência são dos efeitos colaterais mais comuns, apesar disso, também foram relatados outros efeitos como miopatias, artralguas e erupções cutâneas (Goodman & Gilman's, 2006; RCM Losec, 2014).

Varannes e os seus colaboradores (2010) referem que alguns estudos têm apontado como efeitos adversos decorrentes da administração de IBP, a absorção deficiente de alguns fármacos quando administrados em conjunto com IBP, como: cetozonazol, itraconazol e atazanavir, bem como aumento na absorção de medicamentos como nifedipina e digoxina (Varannes et al., 2010).

Deste modo, sendo os IBP fármacos metabolizados a nível hepático, pelo citocromo P450, em que no caso do omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e rabeprazol são metabolizados nomeadamente pela isoenzima CYP2C19, enquanto que o esomeprazol é principalmente metabolizado pela isoenzima CYP3A4, como referido anteriormente. Estes irão interagir com fármacos que são metabolizados pelas mesmas vias, como por exemplo, antagonistas da vitamina K, diazepam, no que diz respeito a CYP2C19, pode haver diminuição do metabolismo e consequente exposição sistémica aumentada a estes

fármacos, ao partilharem a mesma via de metabolização. Podem ainda afetar também certas substâncias ativas com absorção pH-dependente (acidez intragástrica pode diminuir ou aumentar a absorção), como é o caso de alguns antifúngicos, nomeadamente, a diminuição da absorção de cetoconazol e o itraconazol ou o aumento da absorção de digoxina, pois nestes casos o pH intragástrico é que determina a disponibilidade oral dos mesmos; também o gefitinib e o erlotinib são afetados, conhecidos como inibidores da tirosinacina. (RCM Losec, 2014; RCM Nexium, 2014; RCM Ogasto, 2018; RCM Pantoc, 2017a, 2017b; RCM Pariet, 2015).

Além disso, os IBP podem provocar cefaleias, diarreia e erupções cutâneas, assim como tonturas, sonolência, confusão mental, impotência, ginecomastia e, com menor frequência, o indivíduo também pode sentir dores musculares e articulares (Heidelbaugh, Kim, & Walker, 2012; Rang et al., 2016).

Apesar da sua eficácia no tratamento de doenças relacionadas com a secreção ácida, os IBP são apontados, na Austrália, como a causa mais frequente da nefrite intersticial aguda, não existindo dados referentes a Portugal (Recomendações Terapêuticas, 2017).

Embora se tenha feito referência à eficácia e rápida atuação dos IBP, a verdade é que estes comportam efeitos adversos para o indivíduo. Aliás, uma das suas limitações está relacionada com as suas meias-vidas plasmáticas curtas e à necessidade de dosagem (associada à refeição), o que pode levar a sintomas adversos, especialmente à noite (Strand, Kim, & Peura, 2017).

Recentemente, foi também observado por Katsube e seus colaboradores (2000), um pH intragástrico inferior a 4, com duração superior a 1 hora durante o período noturno em pacientes a fazer terapêutica com IBP, mostrando ser um problema sério para pacientes com doenças como a esofagite erosiva grave e o esófago de *Barrett*, que exigem um controlo rigoroso da sua secreção ácida (Katsube et al., 2000).

Foi perante o reconhecimento dos IBP e da tecnologia de longa duração para prolongar a atividade convencional dos mesmos, que os IBP foram desenvolvidos para abordar as limitações e melhorarem a intervenção clínica (Strand, Kim, & Peura, 2017).

### **3.5. Efeitos da utilização a longo prazo**

Os efeitos negativos dos IBP após utilização por tempo prolongado refletem-se ao nível da hipergastrinemia e gastrite do corpo gástrico com atrofia, neoplasia e pólipos gástricos; infecções entéricas; peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecções respiratórias, compromisso da absorção de minerais e vitaminas (como, vitamina B<sub>12</sub>), magnésio, ferro e anemia, cálcio, osteoporose e fraturas, risco cardiovascular, lesão renal aguda (LRA), doença renal crónica (DRC), miopatias, colite microscópica, mas estes foram apenas documentados com o uso a longo prazo da terapêutica com IBP (Seixas, 2015).

Ainda assim, Gomes & Simón (2017) referem que o elevado do consumo de IBP e com a terapêutica a longo prazo, vários efeitos colaterais têm sido associados aos efeitos prolongados da supressão ácida, nomeadamente a hipocloridria, a qual pode contribuir para o desenvolvimento de alterações na absorção ou facilitar infecções, devidas à colonização de certos microorganismos. Segundo os mesmos autores, os principais efeitos adversos são:

- Infecções: “a acidez gástrica funciona como barreira fisiológica, protegendo contra a colonização do trato gastrointestinal por microorganismos ingeridos” (Gomes & Simón, 2017,p.1). Desta forma, a inibição da secreção ácida facilita a entrada de vários microorganismos, destacando-se, as infecções provocadas por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* e *Clostridium difficile*, sendo esta última a melhor documentada.
- Alterações na absorção de vitaminas e minerais: a hipocloridria parece estar relacionada com o decréscimo da absorção de vitamina B<sub>12</sub>, magnésio, cálcio, ferro e vitamina C;
- Fraturas: algumas investigações têm apontado para um aumento moderado do risco de fratura da anca, punho ou coluna vertebral em idosos sob terapêutica com IBP;
- Doença renal: existem estudos que estabelecem associação entre o tratamento com IBP e a insuficiência renal aguda e crónica;
- Interação dos IBP com clopidogrel: o clopidogrel é um pró-fármaco metabolizado pela CYP2C19, uma vez que alguns dos IBP atuam na mesma via, estes poderão inibir a atividade do mesmo, comprometendo a sua eficácia e

possibilitando o risco de ataque cardíaco e produção de coágulos (Gomes & Simón, 2017).

Segundo o artigo de revisão de (Kinoshita et al., 2018), apesar dos IBP acarretarem efeitos adversos, a sua relevância clínica ainda não está totalmente esclarecida, na medida em que os resultados da maior parte dos estudos não estão num nível suficientemente alto, pois tratam-se de estudos observacionais retrospectivos e as taxas de risco relatadas são baixas.

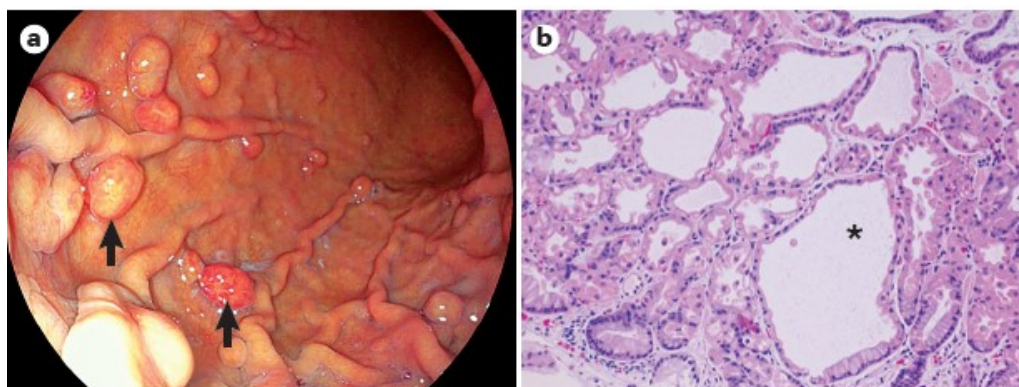
Além disso, segundo (DiMarino & Kimmel, 2018c), o tratamento com IBP por longos períodos de tempo contribui para o aumento dos níveis de gastrina, provocando o desenvolvimento de hiperplasia de células ECL, contudo, é importante fazer a ressalva de que não existe evidência de displasia ou transformação maligna em pacientes que recebem esse tratamento, mas alguns podem desenvolver déficit de absorção de vitamina B<sub>12</sub> (DiMarino e Kimmel, 2018c). O mesmo é salientado no artigo de revisão de Yu e seus colaboradores (2017), onde estes verificaram que os IBP são cada vez mais utilizados a longo prazo, havendo mesmo casos em que estes são tomados durante toda a vida (por exemplo, em pacientes com sintomas típicos ou atípicos de refluxo gastroesofágico e em utilizadores de AINE ou em risco de gastrototoxicidade e complicações relacionadas, incluindo hemorragia, perfuração e obstrução da saída gástrica). De acordo com o mesmo estudo, o uso prolongado de IBP pode provocar efeitos adversos, como fratura osteoporótica, dano renal, infecção (pneumonia e infecção *por Clostridium difficile*), rabdomiólise, deficiências nutricionais (vitamina B<sub>12</sub>, magnésio e ferro), anemia e trombocitopenia.

### **3.5.1. Hipergastrinemia**

Atualmente, é possível encontrar diversas investigações que associam o desenrolar de diversas transformações anatomopatológicas ao nível da mucosa gástrica (Souza, Silva, Araujo, Santos, & Mendonça, 2013). Na medida em que os IBP inibem a bomba de prótons, mas não inibem a libertação de gastrina pelas células G, o que resulta no aumento dos níveis séricos da gastrina basal e pós-prandial no sangue e os quais vão aumentando progressivamente, nos indivíduos a fazer terapêutica com IBP, desencadeando hipergastrinemia (Helgadóttir, Metz, Yang, Rhim, & Björnsson, 2014).

Ainda, segundo os resultados apresentados por Shiotani e seus colaboradores (2018), foi possível detetar um aumento acentuado dos níveis séricos de gastrina nas mulheres, quando comparadas com os homens, esta diferença entre sexos parece estar relacionada com uma maior sensibilidade do sexo feminino no processo de inibição da secreção de HCL, apesar disso os mecanismos subjacentes a estas diferenças não são claros (Shiotani et al., 2018)

Perante a presença da hipergastrinemia, pode surgir a hiperplasia e hipertrofia das células parietais, aumento da massa da célula parietal, dilatações glandulares (pólipos de glândulas fúndicas – figura 7.a) e estimulação indireta das células ECL a libertar histamina, o que induz um aumento sérico dos níveis de gastrina, tais fenómenos encontram-se representados na figura 7 (Malfertheiner et al., 2017).



**Figura 7.** Aparência endoscópica dos pólipos de glândulas fúndicas. A- Pólipos de glândulas fúndicas; B- Histomorfologia de uma dilatação de uma glândula quística (Malfertheiner et al., 2017)

Na literatura atual, o desenvolvimento de hiperplasia das células ECL da mucosa oxíntica é encontrado em 10-20% dos pacientes em terapêutica com IBP a longo prazo (1 a 5 anos), especialmente quando infetados por *H.Pylori* (Fiocca et al., 2012). Também, segundo outros estudos, observou-se num número restrito de pacientes, em apenas 2% da população, que os IBP podem desencadear os pólipos de glândulas fúndicas (PGF), apresentando um risco duas a quatro vezes superior em pacientes sob terapêutica a longo prazo com IBP, havendo uma correlação positiva entre o desenvolvimento de PGF e o tempo de exposição aos IBP, regredindo após suspensão da terapêutica (Hongo & Fujimoto, 2010; Martin, Chenevix-Trench, & Yeomans, 2016). Uma revisão sistemática com metanálise concluiu, que é necessário o uso de IBP pelo menos durante doze meses, para o desenvolvimento de PGF (Tran-Duy, Spaetgens, Hoes, de Wit, & Stehouwer, 2016).

A hipergastrinemia, resultante da terapêutica com IBP, contribui para o aumento da capacidade de secreção de ácido gástrico, que por norma se demonstra controlada no decorrer da terapêutica, mas que retoma após a suspensão do fármaco, este fenómeno designa-se por efeito *rebound* da hipersecreção ácida das células parietais e ocorre com a suspensão abrupta do IBP após oito semanas de ingestão contínua (Osefo et al., 2009; Reimer, Søndergaard, Hilsted, & Bytzer, 2009).

Ainda assim, Brunner e os colaboradores (2011), realizaram um estudo durante 15 anos, em que observaram um aumento anormal dos níveis de gastrina ao longo do tratamento com IBP, mas com um grau de variação relevante entre os pacientes (Brunner et al., 2011).

Tal como referido anteriormente, pacientes que fazem terapêutica a longo prazo com IBP, apresentam níveis elevados de gastrina sérica, que leva a estimulação da hiperplasia das células ECL, assim levantou-se a preocupação quanto ao desenvolvimento de tumores gástricos. Alguns estudos experimentais mostraram que a hipergastrinemia podia conduzir ao desenvolvimento de tumores neuroendócrinos, em ratos (Havu, Mattson, Ekman, & Carlsson, 1990). Contudo, o mesmo não se pode dizer relativamente aos humanos, sendo que apenas foram relatados onze casos de tumores gástricos em pacientes em terapia de supressão ácida (IBP ou ARH<sub>2</sub>), no entanto, em apenas dois desses pacientes foram observados resultados coerentes para a terapêutica a IBP a longo prazo, sendo que em ambos os pacientes a hiperplasia das células ECL regrediu após interrupção da terapêutica (Jianu et al., 2012; Savarino, Dulbecco, & Savarino, 2016; Waldum, Hauso, Brenna, Qvigstad, & Fossmark, 2016).

Em conclusão, o uso prolongado de IBP não mostrou ser um fator de risco para o desenvolvimento de tumores gástricos e neoplasia das células ECL, não sendo também necessária a remoção dos pólipos.

### **3.5.2. Alterações na absorção de minerais e vitaminas**

#### **3.5.2.1. Hipomagnesemia**

Nos últimos anos, vários casos de hipomagnesemia grave têm sido associados ao uso prolongado de terapia com IBP, podendo ocorrer manifestações graves da hipomagnesemia como fadiga, tetania, delírio, convulsões, tonturas e arritmias cardíacas, no entanto, estas podem passar despercebidas (FDA, 2011; RCM Losec, 2014).

Desta forma, a maioria dos casos de hipomagnesemia foram relatados após tratamentos prolongados com IBP, geralmente num período superior a um ano. Contudo, em alguns casos manifestaram-se após três meses de terapêutica (FDA, 2011).

Em 2015, uma meta-análise de nove estudos relatou um efeito estatisticamente significativo no risco de desenvolvimento de hipomagnesemia após terapêutica com IBP (Park, Kim, Roh, Kim, & Lee, 2014).

A prevalência de hipomagnesemia associada ao uso prolongado de IBP não está bem estabelecida. De acordo com uma avaliação crítica do banco de dados de eventos adversos da FDA, entre 1997 e 2012, apenas 1% dos pacientes apresentou hipomagnesemia, provavelmente devido ao facto de possíveis fatores de confusão, como por exemplo, a inclusão de pacientes com insuficiência renal ou mediante terapêutica concomitante com diuréticos (Luk, Parsons, Lee, & Hughes, 2013). O risco de hipomagnesemia foi superior nos idosos e em pacientes do sexo masculino (FDA, 2011; Luk et al., 2013).

Embora o mecanismo pelos quais os IBP possam reduzir a absorção intestinal de magnésio não seja totalmente compreendido, crê-se que os IBP possam causar a redução da absorção intestinal de magnésio pela inibição do transporte de magnésio paracelular dependente dos canais TRPM6 e TRPM7 (Quamme, 2008).

Segundo Danziger e os colaboradores (2013), nos pacientes com terapêutica a longo prazo com IBP e sob terapêutica concomitante com fármacos que possam causar hipomagnesemia, como é o caso dos diuréticos, observou-se um aumento considerável do risco deste evento (55%) em comparação com os pacientes a fazer apenas IBP (Danziger et al., 2013).

Além disso, uma revisão sistemática da literatura relatou que a hipomagnesemia foi resolvida após descontinuação do IBP e recidivou após uma nova exposição a estes fármacos (Hess, Hoenderop, Bindels, & Drenth, 2012).



Desta forma, desde 2011, a FDA recomenda a monitorização dos níveis séricos de magnésio antes e durante o tratamento com IBP, principalmente nos doentes a fazer terapêutica com digoxina, diuréticos ou outros fármacos que possam potenciar este efeito nos indivíduos (FDA, 2011).

### 3.5.2.2. Défice de absorção de vitamina B<sub>12</sub>

A acidez gástrica é importante para a absorção da vitamina B<sub>12</sub>, estando estritamente relacionada com as proteínas da dieta e requer uma digestão proteolítica ativada por ácido no estômago permitindo-se a ligação às proteínas R, a vitamina B<sub>12</sub> livre liga-se à proteína R segregada pelas células salivares e parietais, de seguida forma-se o complexo B<sub>12</sub>-proteína-R que será transportado para o duodeno, onde é clivada por enzimas pancreáticas permitindo a ligação entre a B<sub>12</sub> livre e o fator intrínseco produzido pelas células parietais. Com isto, a supressão ácida poderá desencadear um défice de absorção da mesma, causada pela hipocloridria ou pela acloridria, uma vez que é necessária nos primeiros passos da absorção de vit. B<sub>12</sub> (Fenesten, 1991 citado por Heidelbaugh, 2013).

Termanini, Gibril, Sutliff, & Yu, (1998), foram os primeiros a realizar um amplo estudo prospetivo em pacientes com síndrome de *Zollinger-Ellison* e a terapia a longo prazo com IBP, neste estudo os pacientes estavam sob terapêutica com omeprazol diariamente por uma média de 4,5 anos. Este tratamento pareceu levar a diminuições significativas dos níveis de vit. B<sub>12</sub> (p=0,03). Sendo que este facto é raro em indivíduos que têm uma dieta normal, mas mais prevalente em pacientes geriátricos a fazer terapia com IBP. Esta questão foi examinada em dois estudos retrospectivos, que relataram uma associação ente o uso prolongado de IBP em idosos e o défice de vit. B<sub>12</sub> (Dharmarajan, Kanagala, Murakonda, Lebelt, & Norkus, 2008; Valuck Ruscini, 2004).

No entanto, Den Elzen e os colaboradores (2008), conduziram um estudo envolvendo 125 casais a usar IBP por mais de seis anos consecutivos e com idades  $\geq 65$  anos, onde não foi possível demonstrar nenhuma associação entre o uso a longo prazo de IBP e o défice de vit. B<sub>12</sub>. Como tal, estes dados sugerem que não existe necessidade de monitorização dos níveis desta vitamina em doentes idosos a receber terapêutica com IBP a longo prazo, nem mesmo após os seis anos de terapia continua (Den Elzen et al., 2008).

No que diz respeito aos IBP relacionados com o défice de absorção de vit. B<sub>12</sub>, pode-se dizer que estes reduzem a absorção de vitamina B<sub>12</sub> ao reduzirem a acidez

gástrica, sendo que em pacientes idosos que já possuem atrofia gástrica, possivelmente por infecção de *H. pylori*, o uso crônico de IBP pode reduzir a concentração sérica de vitamina B<sub>12</sub> (Thomson, Sauve, Kassam, & Kamitakahara, 2010).

Um estudo prospetivo comparativo, realizado por Qorraj-bytyqi e os colaboradores (2018) durante doze meses em pacientes a fazer terapêutica com IBP, observou-se uma redução significativa dos níveis de vitamina B<sub>12</sub>. Este sugere que a terapêutica prolongada com IBP afeta a absorção de ferro e vit. B<sub>12</sub>, respetivamente, observando-se também uma maior prevalência de *H.pylori* nos indivíduos sob terapêutica com IBP. O potencial mecanismo que leva a um aumento do risco de défice de vit. B<sub>12</sub> em pacientes com terapêutica a longo prazo com IBP, deve-se à má absorção desta vitamina e ao supercrescimento bacteriano no intestino. No entanto, não foi possível observar em todos os estudos efetuados, diferenças significativas entre os grupos na absorção de vitamina B<sub>12</sub> e de ferro, correspondendo a uma significância de 2,9% e 3,8%, respetivamente (Qorraj-bytyqi et al., 2018).

Os resultados dos estudos parecem ser inconsistentes, há alguma evidência experimental de que a terapêutica com IBP reduz a absorção de vit. B<sub>12</sub> ligada às proteínas, mas não inibe completamente o processo. Assim, o tratamento com IBP parece não ter efeito sobre a absorção de vitamina B<sub>12</sub>.

### **3.5.3. Infecção por *Clostridium difficile***

Segundo a Direção Geral de Saúde (2009), *Clostridium difficile* é uma bactéria anaeróbia, gram-positiva, formadora de esporos que está, naturalmente, presente na flora intestinal e em sensivelmente 3% dos adultos e 66% das crianças. Habitualmente, esta infeção não causa distúrbios nas pessoas saudáveis, contudo, se os indivíduos estiverem sob antibióterapia para resolver outros problemas de saúde, estes podem interferir com o equilíbrio das bactérias sãs da flora intestinal, permitindo a colonização do *C. difficile* e consequentemente a produção de toxinas, podendo tornar-se grave e potencialmente mortal. Este microorganismo é transmitido por via fecal-oral, através da forma de esporo ou vegetativa, sendo que esta última é destruída pelo ácido presente no estômago, enquanto os esporos resistem. Tal é possível, porque estes não necessitam de oxigénio para sobreviver (Direção Geral de Saúde, 2009; Mezoff & Cohen, 2013). Assim, quando a estirpe em causa é patogénica, a doença instala-se e designa-se por *Clostridium difficile-associated disease* (CDAD) (Mezoff & Cohen, 2013).

Atualmente, a infecção por *C.difficile* é a mais comum de entre as infecções entéricas, bem como em indivíduos idosos e doentes hospitalizados. Nos últimos anos apresentou um aumento significativo da incidência, da gravidade e também ao nível da recorrência. Assim, este notável aumento da incidência pode ser explicado pela melhoria considerável dos métodos de detecção do *C.difficile*, nomeadamente, através de ensaios imunoenzimáticos simples, sensíveis e específicos, mas também por fatores atribuíveis à estirpe virulenta 027 e pelo aumento de determinados fatores de risco, tais como, a sobreutilização de antibióticos, de IBP e de imunossupressores (Bispo, 2012).

Os fatores de risco para infecção por *C.difficile* são: sexo, idade, uso de antibióticos (principal), hospitalização, cirúrgias do trato gastrointestinal, quimioterapia, alimentação entérica e doenças crónicas. Contudo, recentemente surgiu hipótese da supressão ácida também constatar um fator de risco para CDI, levando também a um aumento da incidência (Mezoff & Cohen, 2013).

Vários estudos procuraram demonstrar o aumento do risco de contrair a CDI em pacientes sob terapêutica de supressão gástrica com IBP. Kwok et al. (2012), numa recente meta-análise, observaram em doentes sob terapia com IBP, um aumento significativo do risco de CDI e também um aumento do risco em 19% (OR=1,74, IC 95% 1,47-2,85 e OR=1,96, IC 95% 1,03-3,70) – IBP *versus* IBP + uso concomitante de antibiótico. Para além disso, sugerem que os IBP quando comparados com os ARH<sub>2</sub>, apesar de estes últimos apresentarem também risco acrescido para CDI, este não é tão significativo (ARH<sub>2</sub> *versus* IBP- OR=0,71, IC 95% 0,53-0,97) (Kwok et al., 2012).

Num estudo caso-controlo retrospectivo, Cunningham e os colaboradores (2003), descobriram que além da antibioterapia, o uso de IBP nos dois meses anteriores constitui um fator de risco adicional para a diarreia causada por *C.difficile* em pacientes hospitalizados (OR=2,5 IC 95% 1,5 - 4,2). Deste modo, a diarreia é a causa mais frequente de interrupção do tratamento em pacientes em terapia com IBP (Cunningham et al., 2003).

De acordo com o estudo de coorte prospetivo fármacoepidemiológico realizado por Howell e seus colaboradores (2010), estes analisaram os dados clínicos e hábitos farmacológicos relativos a 101.796 admissões hospitalares durante um período de cinco anos, os autores constataram que uma dose diária de IBP correlacionava-se com um aumento de mais de 70% na probabilidade de desenvolver infecção por *C. difficile*, uma vez que o nível de supressão ácida aumenta, as hipóteses de desenvolver a infecção aumentam concomitantemente, observando-se assim uma relação dose-resposta. Além

disso, o facto de os pacientes estarem sob antibioterapia também mostrou ser o principal fator de risco para contrair esta infeção (Howell et al., 2010).

No geral, as infeções entéricas representam uma ameaça evidente entre os possíveis eventos adversos atribuíveis à terapia com IBP, principalmente em pacientes idosos imunodeprimidos e sob antibioterapia de amplo espectro. Desta forma, os médicos devem estar cientes desta condição, instruir os pacientes das medidas de higiene a serem praticadas como forma de prevenção, bem como proceder à descontinuação dos IBP em pacientes cujas condições não justificam a terapêutica com IBP, optando por fármacos como os antagonistas dos recetores  $H_2$ , que aparentam ter menor risco. Ou caso não seja possível a descontinuação do IBP, deve procurar-se instituir a menor dose terapêutica efetiva, de forma a reduzir o impacto causado pela colonização ou mesmo recorrência da infeção.

#### **3.5.4. Défice de absorção de cálcio, risco de osteoporose e fraturas ósseas**

A absorção do cálcio ocorre no intestino delgado, predominantemente no duodeno e jejuno proximal, principalmente sob a forma de carbonato de cálcio, este liga-se a proteínas carregadas negativamente (40%), deslocando-se assim pela membrana do enterócito através dos canais de cálcio (TRPV6), por transporte ativo. Assim, pode-se dizer que a existência de um ambiente ácido favorece tanto a ionização do cálcio bem como a quebra da sua ligação às proteínas, sugerindo então que um pH gástrico elevado possa ter interferência na absorção do cálcio em causa. A presença de vitamina D ou calcitriol tem influência na absorção do cálcio, ou seja, quando existe um declínio na absorção do cálcio, a vitamina D é estimulada (hidroxilada) promovendo assim uma maior absorção do cálcio ingerido. Existem também vários fatores que podem levar ao decréscimo da absorção de cálcio, entre os quais, a idade (envelhecimento), défice de estrogénios e défice de vitamina D (Fournier, Targownik, & Leslie, 2009).

Ultimamente levantou-se a hipótese de que a terapêutica com IBP, ao inibir a secreção ácida, possa ter uma relação com a alteração da densidade óssea, osteoporose e fraturas ósseas, nomeadamente da anca, punho ou coluna vertebral (Recomendações Terapêuticas, 2017). Os mecanismos pelo qual são explicadas estas ocorrências, provavelmente devem-se à absorção de cálcio diminuída, mas também se pensa que possa haver interferência com as bombas de prótons osteoclásticas. Esse efeito pode ser benéfico na densidade mineral óssea, mas, no entanto, pode também aumentar o risco de

fratura através da inibição da reparação de microfraturas. Contudo, sugere-se que as bombas de prótons dos osteoclastos permanecem ausentes na osteoporose e, embora a densidade mineral óssea esteja aumentada, a remodelação óssea é prejudicada e por isso os indivíduos sofrem de fraturas recorrentes (Fournier et al., 2009; Targownik, Lix, Leung, & Leslie, 2010).

Os estudos realizados a propósito dos efeitos da terapêutica com IBP na absorção de cálcio têm demonstrado resultados limitados e variadas conclusões. Como por exemplo, o estudo de O'Connell e colaboradores (2005), realizado em mulheres idosas, que demonstrou uma redução da absorção de carbonato de cálcio em 41% após 14 dias de tratamento com omeprazol (20 mg), quando comparado com o basal. No entanto, a administração do carbonato de cálcio foi realizada em jejum, em contrapartida com um estudo anterior em que o carbonato de cálcio administrado concomitantemente com alimentos não sofreu qualquer alteração na absorção. (O'Connell et al., 2005).

Em contraste, no estudo de Wright e colaboradores (2010) com o objetivo de avaliar as alterações do cálcio sérico e urinário controlado por placebo, duplo cego, cruzado, em doze voluntários saudáveis, com ou sem tratamento durante três dias com omeprazol (20 mg, duas vezes/dia), não foi possível observar diferenças na absorção de cálcio nem nos níveis urinários de cálcio entre os períodos com ou sem tratamento com IBP, apesar de se observar uma inibição da secreção ácida nos indivíduos sob terapêutica com IBP. Atualmente, os fatores que contribuem para estes resultados não foram bem clarificados, embora tenha sido proposto que uma variável importante possa ser o facto de o organismo dos indivíduos estar em jejum ou na presença de alimentos (Wright et al., 2010).

No estudo de Yang e colaboradores (2006), estes avaliaram a relação entre o uso prolongado de altas doses de IBP e a fratura do quadril e os resultados demonstraram uma  $ORA = 1,44$ , para utilização de IBP por mais de um ano, enquanto que a força da associação melhorou com o aumento da duração da terapia com IBP,  $ORA$  (um ano de terapêutica)  $= 1,22$  *versus*  $ORA$  (4 anos de terapêutica)  $= 1,59$ . Tanto a terapia com IBP, como com  $ARH_2$  por mais de um ano foram associadas a um risco aumentado de fraturas do quadril, sendo que o risco foi significativamente maior com o uso de IBP ( $AOR > 1$  ano de utilização  $= 1,34$ ;  $IC\ 95\%: 1,14-1,38$ ). A taxa ajustada de fraturas do quadril também foi significativamente maior em pacientes sob dose de alto risco ( $> 1,75$  dose média diária de IBP) e o risco aumentou progressivamente com a duração do tratamento, ou seja, um efeito dose-resposta/duração-resposta, bem como também se observou uma

associação positiva forte no sexo masculino (OR=1,78; IC 95%:1,42-2,22) em comparação com o sexo feminino. Os resultados deste estudo foram consistentes com um outro estudo caso-controlo de Vestergaard e colaboradores (2006) que demonstrou que o uso de IBP estava associado a um aumento do risco de fraturas do quadril (OR=1,45 IC 95%:1,28-1,65), realizado numa população dinamarquesa. Em contraste com o estudo anterior, estes autores não observaram nem um efeito dose-resposta nem duração-resposta, tal divergência pode ser devido à diferença no seguimento dos estudos, sendo que o estudo de Yang (2006), decorreu em 15 anos e este apenas teve um seguimento de 5 anos (Vestergaard et al., 2006; Yang et al., 2006).

Tal como referido anteriormente, a terapêutica de supressão ácida com IBP e ARH<sub>2</sub> parece afetar a densidade mineral óssea (DMO), e desta forma Yu et al. (2008), através do seu estudo retrospectivo envolvendo 5995 homens e 5339 mulheres com idades superiores a 65 anos, com um seguimento de 5 anos, veio comprová-lo. Assim, verificou-se uma diminuição da DMO tanto no sexo masculino (0,946g/cm<sup>2</sup> *versus* 0,959g/cm<sup>2</sup>, p=0,05) e no sexo feminino (0,729 g/cm<sup>2</sup> *versus* 0,736g/cm<sup>2</sup>, p=0,37), os autores sugerem que existe um aumento da perda de DMO em indivíduos a fazer terapêutica com IBP, particularmente nos homens, contudo os resultados não têm poder estatístico considerável para se dizerem significativos.

Num outro estudo em larga escala, realizado por Corley e colaboradores (2010), foi estabelecida uma associação satisfatória entre indivíduos tratados com IBP por dois anos ou mais e o aumento de fraturas pélvicas, quando na presença de pelo menos um fator de risco major para fraturas (terapêutica crónica com esteroides, diabetes, doença renal, osteoporose pré-existente, entre outros...). Como tal, nos casos em que os indivíduos apenas estavam sob terapêutica com IBP e na ausência de quaisquer fatores de risco para fratura da anca, não foi visível um aumento do risco (Corley et al., 2010)

Por tudo o que foi exposto anteriormente e mesmo apesar da heterogeneidade dos entre estudos, em 2010, a FDA emitiu um alerta acerca desta temática, uma vez que alguns estudos têm demonstrado um aumento considerável do risco de fraturas, nomeadamente na população idosa, com isto, em 2012 foram incluídos no RCM dos IBP certas advertências. No entanto, a Agência Europeia do Medicamento (AEM) também considerou um aumento moderado do risco de fraturas, quando o tratamento com IBP é feito em doses altas e por longos períodos de tempo (> 1 ano) ou quando existem fatores de risco concomitantes (EMA, 2012; FDA, 2017).

O mecanismo responsável por estas associações descritas anteriormente permanece controverso, a hipocloridria/acloridria poderá ser uma das explicações para o aumento das fraturas ósseas e diminuição da DMO, bem como da absorção de cálcio no intestino. Através de uma bomba de prótons vacuolar, os osteoclastos dissolvem a matriz inorgânica presente na estrutura óssea. São vários os estudos que apontam para esta associação positiva entre a terapêutica a longo prazo com IBP, défice de absorção de cálcio, fratura e osteoporose, contudo estes são maioritariamente retrospectivos e observacionais o que limitam a qualidade dos resultados e conclusões retiradas.

Apesar disso, existem também estudos que demonstram não haver qualquer associação entre IBP e fraturas, absorção de cálcio e DMO. Considera-se necessário recorrer a estudos prospetivos e ensaios randomizados que ofereçam resultados consistentes com evidências significativas.

### **3.5.5. Demência**

A demência, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), consiste numa síndrome crónica e/ou progressiva em que existe uma perturbação de múltiplas funções cerebrais, das quais incluem, perda de memória, pensamento cognitivo, orientação, compreensão, défice de capacidade de aprendizagem e na realização das tarefas diárias, sendo o cérebro o órgão principalmente afetado. Em 2010, o número total de pessoas com demência a nível mundial foi de 35,6 milhões e prevê-se um aumento da sua prevalência para quase o dobro a cada vinte anos, o que resulta num total de 65,7 milhões de pessoas para o ano de 2030 (OMS, 2012).

Estudos atuais associam o uso da terapia de supressão ácida com IBP e o desenvolvimento de demência em idosos. Um grande número de prescrições de IBP refere-se principalmente a pacientes geriátricos e segundo os resultados do largo estudo observacional prospetivo longitudinal realizado por Gomm e colaboradores (2016), revelam que os IBP são largamente usados no tratamento de doenças gastrointestinais e, concomitantemente, têm sido potencialmente implicados no declínio cognitivo. A partir desses mesmos resultados, onde foram incluídos 73.679 indivíduos, foi possível detetar uma associação positiva no aumento do risco de demência nestes pacientes a fazer IBP (HR=1,44 IC 95%: 1,36-1,52, p=0,001), onde foram incluídos pacientes sem demência, com idade  $\geq 75$  anos e a fazer terapêutica com IBP regularmente, (pelo menos uma prescrição de IBP em cada trimestre num intervalo de 18 meses), num total de 2950

participantes, contudo foi detetado também um grau semelhante de associação com o comprometimento cognitivo, bem como com a idade, depressão e polifarmácia (potenciais fatores de confusão). No entanto, mesmo após exclusão destes fatores, o aumento do risco de demência nesta população idosa sob terapia com IBP (nomeadamente, omeprazol, esomeprazol e pantoprazol) permaneceu estatisticamente significativa (Gomm et al., 2016).

Por outro lado, Booker e colaboradores (2016) no seu estudo caso controlo envolvendo 11.956 pacientes alemães nos cuidados primários, entre os quais com idades entre os (70-90 anos) com diagnóstico de demência tendo como grupo controlo pacientes sem demência, com seguimento durante 10 anos, detetou-se uma diminuição do risco de desenvolver demência em utilizadores de IBP (HR=0,94 IC 95%: 0,90-0,97, p=0,0008). Foi observado um efeito semelhante também nos indivíduos a fazer terapêutica com estatinas e anti-hipertensores. Os autores ressaltam que este efeito que aparenta ser protetor deve ser melhor investigado com base em estudos com maior rigor científico (Booker et al., 2016).

No entender de alguns autores, o mecanismo através do qual os IBP podem influenciar o desenvolvimento de demência ainda não está esclarecido. Uma explicação proposta para esta associação, com base em diversos ensaios pré-clínicos, identifica como fatores biológicos plausíveis, o facto de os IBP poderem atravessar a barreira hematoencefálica e promoverem o aumento dos níveis de deposição extracelular de  $\beta$ -amilóide (proteína) no cérebro de animais aquando da administração de lansoprazol *in vivo* e *in vitro*, a deposição desta proteína é um dos principais danos moleculares na Doença de Alzheimer; a modulação da sua degradação; e a promoção da formação de agregados anómalos de proteína TAU, esta em condições normais ajuda a manter a estabilidade dos axónios neurais. Adicionalmente, a má absorção de vitamina B<sub>12</sub> e de outros nutrientes, inerentes à hipocloridria prolongada, também parecem potenciar um declínio cognitivo (Badiola et al., 2013; Gomm et al., 2016).

A relação entre o desenvolvimento de demência e o uso concomitante de IBP é a mais recente, e mantém-se controverso. Deste modo, estes estudos apenas fornecem bases para maiores investigações, por meio de ensaios randomizados e em diferentes populações, uma vez que só têm sido estudados em populações idosas, que apresentam várias comorbilidades e polimedicadas. Existem várias limitações, tais como, múltiplos fatores de risco presentes nas populações em estudo, tal como foi referido anteriormente podem ser explicação para tais discrepâncias.



### 3.5.6. Pneumonia Adquirida na Comunidade

A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) apresenta elevadas taxas de mortalidade e morbidade no mundo inteiro (Baer, 2018). Uma possível associação entre o uso de IBP e a PAC vem sendo relatada na literatura médica, e recentemente foi sugerido um possível aumento do risco de contrair a infecção e dos internamentos devido a esta associação (Restrepo, Mortensen, & Anzueto, 2010).

Uma meta-análise realizada por Eom e colaboradores (2011) apresentou nos seus resultados uma associação positiva significativa entre o uso de IBP e PAC (OR=1,34 IC 95%: 1,14-1,57;  $I^2$  93,6%). Após a análise de subgrupos por dose, observou-se uma relação dose-efeito, isto é, uma dose maior de IBP foi fortemente associada a pneumonia (OR=1,52 IC95%:1,31-1,76,  $I^2$  27,5%) em comparação com a dose usual (OR=1,37 IC95% 1,08-1,74;  $I^2$  86,5%). Curiosamente, segundos os autores, observou-se um aumento notável do risco de pneumonia associado à terapêutica com IBP durante o primeiro mês de terapêutica, nomeadamente nos primeiros 7 dias (OR=3,95 IC95%:2,86-5,45) e que após os 6 meses de uso de IBP este risco estabiliza. Estes também observaram uma associação positiva entre a terapia com ARH<sub>2</sub> e a pneumonia, ainda assim admite-se uma baixa significância estatística nesta relação. Provavelmente, a razão para estes resultados pode refletir tolerância aos ARH<sub>2</sub>, que geralmente se desenvolve após as 2 semanas de administração consecutiva, o que resulta num declínio da supressão ácida, outra razão pode ser devido aos indivíduos que apresentam maior susceptibilidade a contrair pneumonia e adoeçam logo após o início da terapêutica de supressão ácida, deixando assim menos indivíduos que usam estes fármacos por longos períodos de tempo, isto é, os indivíduos que permanecem a ingerir um certo fármaco, são os que poderão tolerá-lo (Eom et al., 2011).

Uma grande meta-análise e revisão sistemática recente por Lambert e colaboradores (2015) que incluiu 226.769 casos de PAC entre 6.351.656 participantes de 26 estudos, onde os autores observaram uma forte heterogeneidade entre os estudos, contudo foi encontrado um risco significativo de PAC relacionado com a terapêutica com IBP (OR=1,49, IC95%:1,16-1,92), bem como um risco elevado durante o primeiro mês de terapêutica (OR=2,10 IC95%: 1,39-3,16) independentemente da dose ingerida ou da idade do paciente. Contudo, após o primeiro mês de terapêutica com IBP houve um declínio do risco de PAC (OR=1,51 IC95%: 0,92-2,49), e estabilizando o risco após os 6 meses de tratamento, tal como observado no estudo acima referido. Além disso, a

terapêutica com IBP também aumentou o risco de hospitalização por PAC (OR=1,61 IC95%: 1,12-2,31) (Lambert et al., 2015).

Por outro lado, Dublin e colaboradores (2010) conduziram um estudo caso-controlo de base populacional entre mais de 3300 adultos com idades entre os 65-94 anos com PAC e não encontraram uma associação significativa com a terapia atual com IBP em comparação com o grupo controlo (21% *versus* 16%).

Atualmente, segundo o estudo coorte de Zirk-Sadowski e colaboradores (2018) apresentaram resultados que demonstraram pela primeira vez um claro aumento na incidência de pneumonia entre o grupo tratado com IBP a longo prazo e o grupo controlo. As abordagens de probabilidade inversa ponderada e scores de propensão representaram 78 medidas demográficas, de diagnóstico, medicação e medidas de uso na saúde em pacientes tratados com IBP e grupo controlo, e os resultados mostraram-se semelhantes e robustos. Embora o número necessário para causar dano tenha sido elevado (420 participantes por 12 meses), dada a alta prevalência e o frequente uso de IBP por longos períodos sem os indivíduos terem indicação para tal, representando um risco significativo para idosos (> 75 anos). Contudo, são necessárias amostras maiores para confirmar este aumento significativo do risco de pneumonia. O risco de pneumonia foi maior com a terapêutica a longo prazo com IBP em idosos nos cuidados primários, independentemente do excesso de taxas de pneumonia imediatamente antes da primeira vez a fazer terapêutica com IBP.

Existem vários mecanismos propostos para o aumento da incidência de PAC em pacientes tratados com IBP, entre os quais, ressaltam o facto do declínio da acidez gástrica estar relacionado com a alteração da flora intestinal, o que pode levar a microaspiração do conteúdo gástrico devido ao pH elevado no intestino (alta prevalência em indivíduos com DRGE) e outra hipótese baseia-se no facto de que recentemente foram também localizadas bombas de protões tanto no trato respiratório superior como inferior, tal deve-se à desregulação do pH que pode alterar o trato respiratório, induzindo infeção diretamente por agentes patogénicos. Tais mecanismos patológicos, bem como o risco de PAC ter sido superior durante o primeiro mês de terapêutica com IBP, provalvemente porque este é o período em que o microbioma aero-digestivo sofre maiores alterações, sendo esta outra hipótese a considerar (Dublin et al., 2010; Eom et al., 2011; Lambert et al., 2015; Zirk-Sadowski et al., 2018).

Com tudo o que foi exposto anteriormente e tendo em conta as elevadas taxas de morbilidade e mortalidade de PAC no mundo, deve ter-se em conta fatores de risco para

contrair esta infecção antes de se iniciar a terapêutica de supressão ácida, principalmente com IBP.

São também necessários mais estudos que apoeim esta hipótese, uma vez que todos estes estudos apresentaram uma grande heterogeneidade nas amostras em causa, os quais apenas permitiram confirmar uma associação positiva entre a PAC e os IBP, podem também não terem sido identificados potenciais viéses ou fatores de confusão que irão interferir com os resultados, nomeadamente a nível da prescrição de IBP, especialmente em indivíduos idosos. O aumento do risco de PAC durante o primeiro mês de tratamento com IBP também pode estar relacionado com um viés protopático, uma vez que o início da terapia com IBP coincidiu com o início da infecção respiratória, em alguns dos casos. A pneumonia por microaspiração também é mais prevalente em indivíduos com DRGE, como já referido anteriormente (Dublin et al., 2010; Eom et al., 2011; Lambert et al., 2015; Zirk-Sadowski et al., 2018).

### **3.5.7. Doença Renal Crónica**

Os IBP podem ser responsáveis por efeitos potencialmente perigosos na função renal e associação com nefrite intersticial aguda (NIA), nomeadamente em indivíduos mais velhos e por isso, várias investigações indicam a existência de uma relação entre a terapêutica com IBP e o desenvolvimento de doença renal crónica (DRC).

Nos últimos anos, três enormes estudos de base populacional realizados no Canadá e Nova Zelândia, relataram um elevado risco de NIA e lesão renal aguda (LRA) em pacientes sob prescrição com IBP (Antoniou et al., 2015; Blank, Parkin, Paul, & Herbison, 2014; Klepser, Collier, & Cochran, 2013).

O estudo de Antoniou e colaboradores (2015) que incluiu 290 mil indivíduos com idade > 66 anos sob terapia com IBP durante 120 dias antes da admissão hospitalar devido a LRA, o risco de LRA e NIA foi de 2,5 (HR=2,52 IC95%: 2,27-2,79) e 3 (HR=3,0 IC95%: 1,47-6,14) vezes superior, respetivamente, em pacientes a fazer IBP em comparação com o grupo controlo, em indivíduos idosos (Antoniou et al., 2015). Da mesma forma, o estudo caso-coorte aninhado dos EUA, por Klepser e colaboradores (2013) que incluiu 184.480 indivíduos com idade  $\geq 18$  anos, o risco de LRA foi 2 vezes superior em pacientes sob terapia de supressão ácida em comparação com os que não ingeriram IBP (Klepser et al., 2013).

No estudo efetuado na Nova Zelândia, por Blank e colaboradores (2014) em pacientes sem história de DRA, o risco de NIA foi 5 vezes superior para indivíduos sob

terapia com IBP. Além disso, pacientes sob terapia com IBP no decorrer do estudo tiveram maior incidência de LRA quando comparados com usuários anteriores de IBP, especialmente em indivíduos idosos (Blank et al., 2014).

Deste modo, os autores de dois dos estudos anteriormente referidos verificaram que existe uma maior probabilidade de desenvolver DRC em pacientes que recorrem a terapêutica com IBP e atualmente, perante o maior e abusivo consumo de IBP este risco também poderá ser maior, segundo estes resultados (Antoniou et al., 2015; Blank et al., 2014).

Por último, no estudo prospectivo mais recente de Lazarus e colaboradores (2016) observou-se uma associação entre a ingestão de IBP e um risco aumentado de desenvolvimento de DRC (HR=1,50 IC95%:1,14-1,96), com um número necessário de 30 pacientes para causar dano. O risco também foi maior em pacientes a receber IBP duas vezes ao dia em comparação com os que só recebiam uma vez ao dia (Lazarus et al., 2016).

Todos os estudos sobre esta relação entre a ingestão de IBP e o aumento do risco de contrair DRC foram realizados em grandes coortes de pacientes com métodos estatísticos robustos, mas ainda assim mostraram relevantes limitações. Foi detetado um viés substancial devido à seleção dos pacientes, medicação concomitante e comorbilidades cardiovasculares. No entanto, a associação de DRC com a ingestão de IBP é de baixa magnitude, mas é importante considerar a ingestão de IBP como potencial causa de DRC. É importante referir também, que em pacientes com LRA recente devido a NIA deve-se proceder à retirada do IBP de forma a restabelecer a função renal do indivíduo, bem como em pacientes com risco aumentado de NIA induzida pela toma de IBP (idade > 60 anos, ou seja, idosos), recomenda-se a monitorização da função renal pelo menos durante os primeiros meses sob terapia com IBP (Antoniou et al., 2015; Blank et al., 2014; Klepser et al., 2013; Lazarus et al., 2016).

### **3.5.8. Síndrome Coronária Aguda**

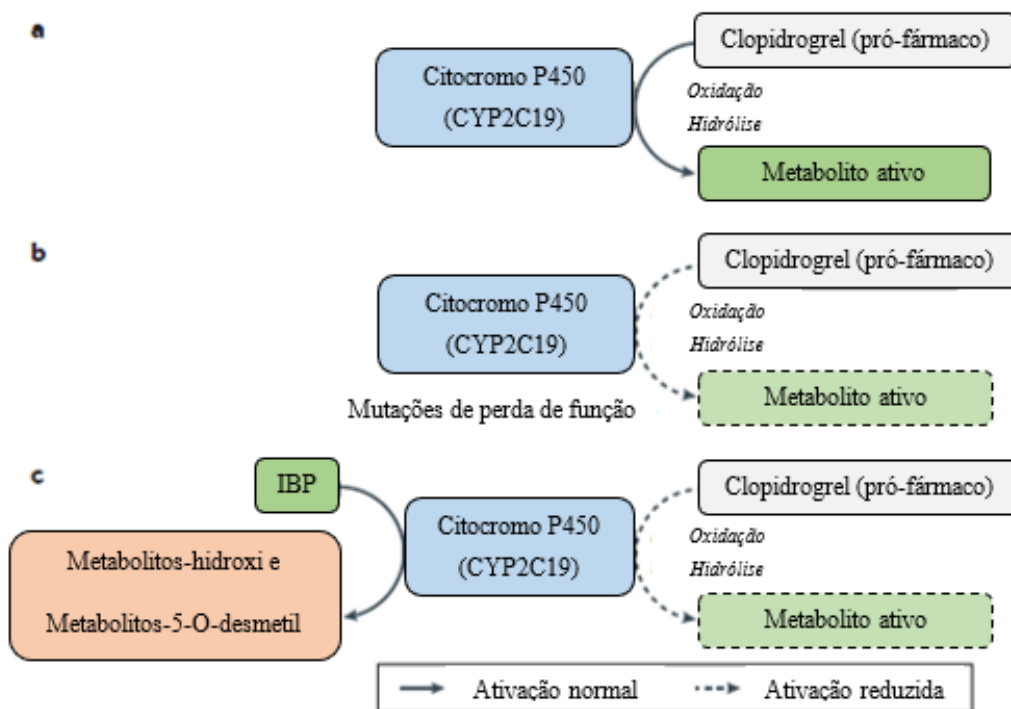
A síndrome coronária aguda (SCA) tem como principal sintoma a dor torácica, que leva a iniciar o diagnóstico e terapêutica em pacientes com suspeita de SCA. Com base no electrocardiograma, podem ser detetadas apresentações clínicas variadas, nomeadamente, enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento-ST (STEMI), sem supradesnivelamento do segmento-ST (NSTEMI) e angina instável (Roffi et al., 2015).

A terapia inicial da SCA deve focar-se em estabilizar a condição do paciente e fornecer terapêutica antitrombótica/antiplaquetária para reduzir o dano miocárdico e prevenir isquemia adicional. Assim, nos pacientes de alto risco com NSTEMI devem receber tratamento incluindo aspirina, clopidogrel, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), bloqueadores do complexo glicoproteína IIb/IIIa e plaquetária IV (tirofiban, eptifibatida) e um beta-bloqueador, sendo que o objetivo é a revascularização precoce (Coven, 2018). Os fármacos antiagregantes plaquetários aumentam o risco de hemorragia gastrointestinal, e por esse motivo, são normalmente associados a um IBP, de modo a prevenir complicações gastrointestinais.

Dados recentes sugerem que os IBP podem ser responsáveis por eventos cardíacos, embora uma relação causal não seja comprovada. Segundo Yu e colaboradores (2017), os IBP são muito utilizados no contexto da cirurgia cardíaca, com a finalidade de prevenir o sangramento gastrointestinal superior (Yu et al., 2017).

Desta forma, foram levantadas preocupações sobre uma possível interação entre os IBP e o clopidogrel, levando a uma diminuição do efeito antiagregante plaquetário causado pelos IBP e por isso um consequente aumento do risco de ataque cardíaco e possível formação de coágulos, uma vez que os IBP são metabolizados pelo citocromo P450, particularmente o CYP2C19 e o CYP3A4, que também estão envolvidos na biotransformação do clopidogrel (pró-farmaco inativo) para a sua forma ativa. Sendo estes fármacos metabolizados pela mesma via, quando se administram

concomitantemente, desenrolar-se-á uma competição pela enzima CYP2C19, resultando numa degradação do IBP diminuída, isto reflete-se num tempo de atividade e supressão ácida superiores e consequentemente numa menor atividade antiagregante plaquetária, como se encontra demonstrado pela figura 8 (Chen, Chen, Lian, Zeng, & Luo, 2013; Malfertheiner et al., 2017).



**Figura 8.** Ativação do clopidogrel via citocromo P450: A – Ativação normal do clopidogrel via CYP 2C19; B- Mutação de perda de função do CYP2C19; C- Possível redução da ativação do clopidogrel em pacientes a fazer terapêutica com IBP (adaptado de Malfertheiner et al., 2017)

Assim, segundo o *American College of Cardiology Foundation*, apenas os doentes com história prévia de hemorragia gastrointestinal têm indicação para um uso concomitante de IBP com clopidogrel, ressaltando-se que os indivíduos considerados de baixo risco não necessitam de realizar terapêutica com IBP (Chen et al., 2013). Consequentemente, a FDA e a EMA alertaram em 2009 contra a associação do clopidogrel com os IBP (particularmente, o omeprazol e esomeprazol), uma vez que este poderá reduzir a eficácia do anticoagulante, resultando assim num decréscimo da exposição ao metabolito ativo do clopidogrel (FDA, 2009; RCM Losec, 2014; RCM Nexium, 2014).

Pressupõe-se que os IBP interferem com a metabolismo do clopidogrel, uma vez que competem pela mesma enzima, nomeadamente a enzima hepática CYP219. No entanto, no estudo “*data-diming*” de Shah e colaboradores (2015) em doentes com DRGE, observou-se um declínio da eficácia terapêutica de diferentes fármacos antiplaquetários, como a aspirina e o ticagrelor, em que nenhum dos quais requer ativação pela CYP2C19. Este também procurou analisar a mortalidade em eventos cardiovasculares (EAM, paragem cardíaca, AVC, insuficiência cardíaca, entre outros) em doentes com DRGE previamente diagnosticada em associação com a ingestão de seis

IBP. Os resultados segundo a base de dados *Stanford Translational Research Integrated Database Environment* demonstraram uma OR =1,16 e de um OR=1,19 para os doentes da base de dados *Practice Fusion*. Sugere-se então que não existe relação causal no aumento do risco de SCA independentemente da medicação com clopidogrel e do elevado risco na população idosa. Ainda assim, os resultados só permanecem controversos quando comparamos estudos observacionais com ensaios clínicos randomizados (Shah et al., 2015).

De acordo com a meta-análise realizada por Cardoso e colaboradores (2015) exatamente para avaliar a possível relação entre a ingestão de IBP e o risco de eventos cardiovasculares adversos, após a revisão de vários estudos observou-se uma associação positiva entre a morte cardiovascular em indivíduos sob terapêutica com IBP. Segundo os resultados, observou-se associação positiva na mortalidade por todas as causas (OR=1,39 IC95%:1,19-1,61,  $p=0,001$ ); por SCA (OR=1,92 IC95%:1,23-3,0,  $p>0,004$ ) e por acidente vascular cerebral (AVC) (OR=1,66 IC95%: 1,40-1,9,  $p>0,001$ ). No entanto, ao analisar apenas os resultados dos RCT e o *propensity score matched* (PSM) os valores diferem significativamente entre os vários indicadores: mortalidade por todas as causas (OR=0,91;  $p=0,66$ ); por SCA (OR=0,96;  $p=0,35$ ) e por AVC (OR=1,47;  $p=0,34$ ). Contudo, foi possível observar-se um efeito protetor sobre o risco de hemorragia digestiva gástrica, com o uso concomitante de IBP e clopidogrel, em todos os estudos desta meta-análise (OR=0,40; IC95%:0,22-0,74;  $p=0,003$ ). Estes autores chegaram à conclusão que os indivíduos sob terapêutica com IBP representam um maior risco de eventos cardiovasculares, não pelo IBP em causa, mas sim pelas várias comorbilidades que os participantes apresentavam, podendo esta ser uma possível explicação para esta discrepância de resultados (Cardoso et al., 2015).

Ao analisarmos vários estudos observacionais e RCT, descritos na revisão sistemática de Melloni et al. (2015), de acordo com os resultados dos estudos observacionais é clara a associação entre a ingestão de IBP e o risco acrescido de SCA, bem como a interação dos IBP com o clopidogrel, enquanto que os resultados dos RCT não demonstram uma associação evidente, provalvemente devido à escassez dos ensaios clínicos realizados na área em causa. Contudo, este autor observou resultados semelhantes aos anteriores.

Existem várias explicações possíveis para o aumento do risco de distúrbios cardiovasculares na população, uma delas pode dever-se ao facto de alguns dos IBP, inibirem a atividade enzimática da dimetilarginina dimetilaminohidrolase (DDAH), a

qual é responsável por 80% da *clearance* da dimetilarginina assimétrica (ADMA), esta é a molécula que inibe a atividade da sintetase de óxido nítrico (SON). A inibição desta última enzima endotelial, resulta num aumento da resistência vascular e possibilita o desenvolvimento de inflamação e de trombose (Chen et al., 2013; Melloni et al., 2015; Shah et al., 2015).

Após análise dos estudos previamente apresentados é possível verificar que os resultados permanecem contraditórios, relativamente ao risco acrescido de eventos cardiovasculares em associação aos IBP. Nos estudos onde foram incluídos indivíduos com história prévia de eventos cardiovasculares, nomeadamente SCA e/ou AVC que estavam sob terapia concomitante com IBP e clopidogrel, os resultados diferiam consoante o tipo de estudo em si, isto é, estudo observacional ou RCT, como já referido.

Em conclusão, nos doentes de alto risco cardiovascular deve ser avaliada a história clínica do doente e o nível de risco de hemorragia gastrointestinal, para se proceder a uma terapêutica com IBP de forma correta e na menor dose efetiva. No entanto, é de ressaltar a enorme necessidade de mais estudos nesta área, predominantemente estudos prospetivos e randomizados com alta evidência científica, de forma a diminuir potenciais viéses ou fatores de confusão e encontrar resultados mais consistentes.

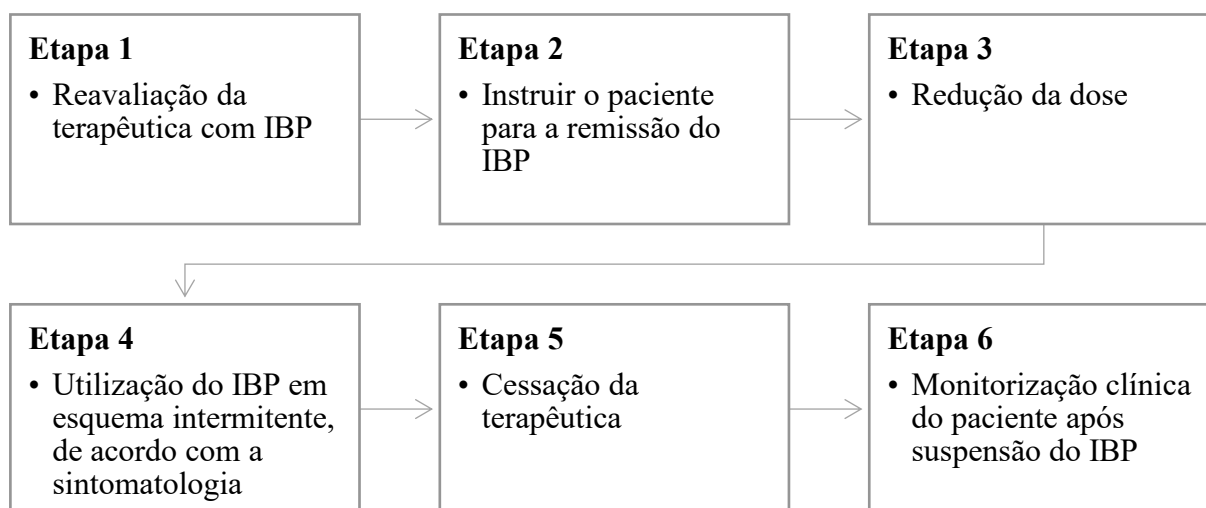


### 3.6. Metodologias para descontinuação gradual dos inibidores da bomba de prótons

Entre os efeitos adversos dos IBP, sobretudo quando usados de forma crónica, destacam-se as infeções entéricas, nomeadamente a infeção por *C.difficile*, as alterações na absorção de vitaminas, como a deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, fraturas (devido ao défice de absorção de cálcio e consequentemente, o risco de osteoporose), a DRC, a hipergastrinemia, a hipomagnesemia, PAC, demência e SCA, sendo importante proceder-se a uma descontinuação gradual da dose destes fármacos, utilizando sempre a dose mínima efetiva no menor tempo possível até remissão total, de forma a evitar os potenciais efeitos adversos que advêm da terapêutica a longo prazo com IBP referidos anteriormente.

Para que a suspensão da terapêutica com IBP seja bem-sucedida, é fulcral que seja realizada com eficiência, devendo ser feita por via da redução gradual da dose dos medicamentos, tendo por base uma abordagem de descontinuação gradual (“step down”) (Direção Geral de Saúde, 2011; Veterans Medicines Advice and Therapeutics Education Services, 2012).

De acordo com Vaz et al. (2016) a descontinuação gradual dos IBP desenvolve-se ao longo de seis etapas, como o demonstra a figura 9:



**Figura 9.** Etapas da descontinuação gradual de IBP (adaptado de Vaz et al., 2016)

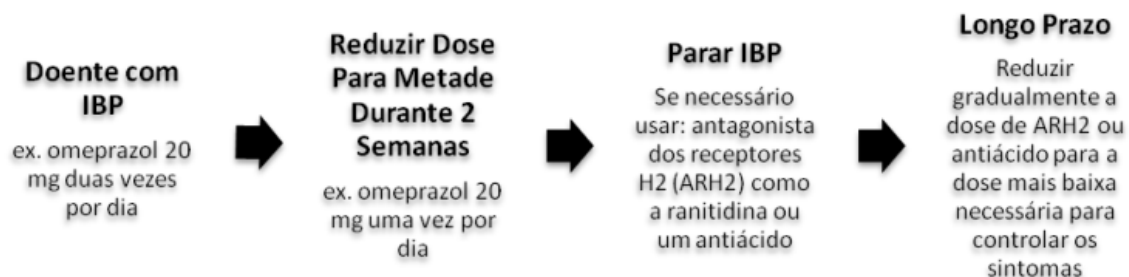
- **Etapa 1 – Reavaliação da terapêutica com IBP:** É essencial reavaliar o paciente regularmente, de forma a detetar a necessidade de este continuar ou não com a terapêutica, isto consegue-se através da análise da segurança e efetividade da mesma. Assim, pacientes com resposta pertinente ao tratamento, isto é, que consigam remissão

dos sintomas com a dose mínima efetiva e na duração pretendida, devem cessar a terapêutica com IBP ou optar pela descontinuação gradual da medicação (“*step down*”);

- Etapa 2 – Instruir o paciente para a remissão do IBP: Indicar quais as medidas não farmacológicas que o paciente deve adotar, com base na alteração dos hábitos alimentares e estilo de vida, evitando assim o desconforto gástrico;
- Etapa 3 – Redução da dose do IBP: “É aconselhada a redução da dose diária do IBP, reduzindo esta para metade ou a mantendo a dose diária, mas em regime intermitente (dias alternados), tendo em conta a adesão/preferência do doente;
- Etapa 4 - Utilização do IBP em esquema intermitente, de acordo com a sintomatologia: Apenas nos dias em que surgem os sintomas, poderá usar-se a dose mínima efetiva do omeprazol (10 mg) ou de outro IBP em dose equivalente. Este esquema intermitente com base na sintomatologia, é principalmente aconselhado nos doentes com DRGE não erosiva (com endoscopia negativa), fazendo assim com que o paciente adira à terapêutica e evitando-se o fenómeno de HSAR que advém da terapêutica interrompida de IBP. Contudo, as opiniões divergem no que diz respeito ao assunto em causa, uma vez que existem certos fármacos de supressão ácida, que têm um início de ação mais rápido e como tal, aliviam os sintomas rapidamente. Como por exemplo, os antiácidos que atenuam a sintomatologia em poucos minutos (5-20 min.) e também, os ARH<sub>2</sub> que atuam em apenas 1h, no máximo;
- Etapa 5 – Cessação da terapêutica com IBP: São vários os pacientes, em que a sintomatologia não retorna mesmo após suspensão da terapêutica. Esta decisão pode ser tomada em doentes com ausência de sintomas e que tenham aptidão para comunicar a regressão dos sintomas;
- Etapa 6 - Monitoriza o clínica do paciente após suspensão do IBP: Deve-se avaliar clinicamente o paciente, de forma a detetar recidivas. Caso não aconteça, então significa que a estratégia de descontinua o gradual da terapêutica adotada foi efetiva (Vaz et al., 2016).

Segundo a Norma 036/2011 da DGS (2011), deve-se proceder à diminui o gradual da dose com subsequente abandono da terapêutica em doentes que apresentem as seguintes características: DRGE sem esofagite, com ausência de sintomas após 4 semanas de tratamento; úlcera péptica, com ausência de sintomas após 4-8 semanas de tratamento

e erradicação do *H. Pylori* e dispepsia funcional sem úlcera, com ausência de sintomas após 4-8 semanas de tratamento (DGS, 2011) Deve proceder-se como é demonstrado na figura 10:



**Figura 10.** Processo de descontinuação terapêutica de inibidores da bomba de prótons (DGS, 2011)

Com tudo o que foi exposto anteriormente é necessário ter-se em conta a possível sobreutilização destes fármacos e em tempo desnecessário, analisando os critérios clínicos em causa para uma prescrição adequada caso a caso, bem como alertar acerca das possíveis ameaças da sua utilização a longo prazo e por fim quais as estratégias adequadas para a descontinuação gradual da medicação. Assim, os problemas relacionados com a medicação podem ser evitados, através da estratégia de descontinuação da terapêutica IBP desnecessária. (Vaz et al., 2016; Veterans Medicines Advice and Therapeutics Education Services, 2012).

### **3.7. Utilização profilática: quando usar os inibidores da bomba de protões?**

Tendo por base as recomendações terapêuticas tecidas pelo Infarmed, a profilaxia com IBP apenas deve ser utilizada em algumas situações. Assim, a utilização profilática é adequada para os seguintes casos:

- Doentes em tratamento com AINE que apresentem risco acrescido para hemorragia;
- Doentes que apresentem fatores de risco acrescidos para úlcera de *stress* (Recomendações Terapêuticas, 2017).

Ainda, ainda segundo Vaz e colaboradores (2016), a utilização profilática está, contudo, condicionada a doentes de risco acrescido (doentes sob terapêutica com AINE a longo prazo ou em doses superiores que apresentem um, ou mais, dos seguintes fatores de risco aditivo para hemorragia), sendo eles:

- História prévia de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ou perfuração gastroduodenal;
- Idade > 65 anos;
- Uso concomitante de anticoagulantes orais, corticosteróides ou outro AINE;
- História de comorbilidade grave (hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, renal ou hepática grave);
- Tratamento concomitante com ácido acetilsalicílico em doses antiagregantes.

Por fim, quanto à profilaxia da úlcera de stress, o uso de IBP apenas será benéfico em doentes hospitalizados e que sejam considerados críticos, isto é apresentem pelo menos um dos fatores de risco, como: falência respiratória, coagulopatia, insuficiência renal aguda, antecedentes de úlcera ou hemorragia gastrointestinal até um ano aquando do internamento, ou ainda com estadia na unidade de cuidados intensivos pelo menos seis dias (Vaz et al., 2016).

Na tabela 7, apresentam-se as indicações e os esquemas posológicos aprovados para os IBP face à profilaxia das úlceras duodenais e gástricas associadas ao uso concomitante de AINE nos doentes em risco.

**Tabela 7.** Indicações e esquemas posológicos aprovados para a utilização profilática dos IBP (Vaz et al., 2016)

Profilaxia da úlcera duodenal e gástrica				
<b>IBP</b>	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Esomeprazol
<b>Dose</b>	20 mg/dia	15-30 mg/dia	20 mg/dia	20 mg/dia
<b>Duração</b>	Indeterminado			



## CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como principal objetivo aferir os efeitos adversos da utilização a longo prazo dos IBP. Os IBP são um grupo de fármacos com um forte poder de inibição da bomba de prótons e em Portugal, desempenhando funções como supressores de acidez gástrica. As principais substâncias ativas de medicamentos considerados IBP são o omeprazol, o lansoprazol, o pantoprazol, o rabeprazol, o esomeprazol e o dexlansoprazol.

A literatura científica refere que os IBP são fármacos muito importantes para o tratamento de diversas doenças gástricas, entre elas a dispepsia, a DRGE, o EB, a infeção por *H. Pylori*, a pirose, a SZE e as úlceras pépticas (gástricas e duodenais). No entanto, nos últimos anos assistiu-se a um aumento da utilização de IBP como terapêutica farmacológica de doenças gástricas e o qual tem vindo a revelar um consumo excessivo e continuado dos IBP, mesmo em situações em que os mesmos já não são necessários. Daí a relevância deste tema e dos possíveis efeitos adversos decorrentes da utilização crónica destes fármacos, para que os médicos analisem e avaliem caso a caso (ponderando benefícios e riscos), procedendo à descontinuação gradual dos IBP quando estes já não sejam necessários, de forma a amenizar os efeitos adversos decorrentes da terapêutica com IBP e a instituir a terapêutica apenas de acordo com as indicações terapêuticas definidas para o uso de IBP.

No que diz respeito aos efeitos adversos da utilização e consumo continuado de IBP, a literatura aponta que são vários os efeitos para a saúde do indivíduo, sendo de destacar a hipergastrinemia, as infeções entéricas, nomeadamente a infeção por *C.difficile*, as alterações na absorção de certas vitaminas e minerais, como a hipomagnesémia, défice de absorção de vit.B<sub>12</sub> e cálcio (risco de osteoporose e fraturas ósseas), demência, PAC, DRC e SCA, os quais os médicos devem ter em linha de conta quando prescrevem IBP.

Dos vários efeitos abordados na presente monografia, aquele que parece apresentar uma amior relação causal com o consumo e IBP é o aumento do risco de contrair infeção por *C. difficile*, uma vez que apresenta os resultados mais consistentes na literatura atual, acompanhados de um esclarecimento biológico coerente e com maior qualidade relativamente aos outros efeitos descritos. No que diz respeito a todos os outros efeitos adversos, apesar de não ser possível provar um efeito causal entre a ingestão de

IBP a longo prazo e esses mesmo efeitos, é importante salientar que existe uma associação positiva e que em todos os casos se mostra plausível, mesmo que não seja causal.

O facto de existirem diversos estudos que procuram demonstrar quais os efeitos consequentes da terapêutica de supressão ácida a longo prazo com IBP, a maior parte deles tem por base modelos retrospectivos, observacionais e relatos de caso, os quais oferecem um nível de evidência científica baixo. Apesar de existirem várias meta-análises e revisões sistemáticas sobre a área em estudo, estas utilizam dados obtidos a partir de estudos previamente referidos. Contudo, todos estes estudos oferecem uma base para a possibilidade de haver uma relação causal entre a ingestão crónica de IBP e alguns dos efeitos adversos relatados. Uma vez que os esclarecimentos dos mecanismos biológicos para os efeitos secundários referidos se mostram plausíveis, merecem mais estudos e análises mais robustas, de forma a esclarecer na totalidade as vias patológicas por trás dos eventos adversos mencionados. De acordo com a natureza dos estudos apresentados, é possível verificar a presença de diversos fatores de confusão e viéses, daí os resultados serem interpretados cuidadosamente, bem como o facto de existirem estudos com conclusões distintas que contribuem para os resultados controversos quanto ao nível de segurança da terapêutica com IBP.

De salientar que os IBP atualmente são muito prescritos pelos médicos e existem alguns de venda livre o que pode levar à possível auto-medicação e sobreutilização. Assim, é importante educar toda a população e sensibilizar os médicos em particular de forma a evitar complicações terapêuticas que possam advir da ingestão de IBP a longo prazo.

Torna-se, pois, importante reforçar a necessidade de investigações mais vastas nesta área, uma vez que os IBP são dos fármacos mais utilizados à escala mundial e, caso se verifiquem estes efeitos adversos associados a terapêuticas crónicas, poderão estar a contribuir silenciosamente para elevadas taxas de morbilidade e mortalidade no mundo.



## REFERÊNCIAS

- Ahrens, D., Chenot, J. F., Behrens, G., Grimmsmann, T., & Kochen, M. M. (2010). Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 66(12), 1265–1271. <http://doi.org/10.1007/s00228-010-0871-9>
- Anand, B., Aziz, F., Bank, S., Bowman, J., Cuffari, C., Daley, B., ... Yelon, J. (2018). Peptic Ulcer Disease. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa042087>
- Antoniou, T., Macdonald, E. M., Hollands, S., Gomes, T., Mamdani, M. M., Garg, A. X., ... Juurlink, D. N. (2015). Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*, 3(2), E166–E171. <http://doi.org/10.9778/cmajo.20140074>
- Aronson, J. K. (2016). Inhibiting the proton pump: Mechanisms, benefits, harms, and questions. *BMC Medicine*, 14(1), 1–4. <http://doi.org/10.1186/s12916-016-0724-1>
- Astrazeneca. (2012). Highlights of Prescribing Information. Full Prescribing Information. Prilosec - Omeprazol. FDA. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/019810s096lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019810s096lbl.pdf)
- Badiola, N., Alcalde, V., Pujol, A., Münter, L. M., Multhaup, G., Lleó, A., ... Aloy, P. (2013). The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLoS ONE*, 8(3), 1–8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0058837>
- Baer, S. (2018). Community-Acquired Pneumonia (CAP): Practice Essentials, Overview, Etiology of Community-Acquired Pneumonia. Consultado em 6 de Dezembro de 2018, disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/234240-overview>
- Banerjee, S. K., & Maulik, S. K. (2002). Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutrition Journal*, 1, 4. <http://doi.org/10.1186/1475-2891-1-4>
- Bastos, J., Peleteiro, B., Barros, R., Alves, L., Severo, M., de Fátima Pina, M., ... Lunet, N. (2013). Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of helicobacter pylori infection in portuguese adults. *Helicobacter*, 18(6), 413–422. <http://doi.org/10.1111/hel.12061>
- Bispo, M. (2012). Aumento alarmante da incidência da diarreia associada ao clostridium

- difficile em Portugal. *Jornal Português de Gastroenterologia*, 19(6), 276–277. <http://doi.org/10.1016/j.jpg.2012.09.003>
- Blank, M. L., Parkin, L., Paul, C., & Herbison, P. (2014). A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney International*, 86(4), 837–844. <http://doi.org/10.1038/ki.2014.74>
- Booker, A., Jacob, L. E., Rapp, M., Bohlken, J., & Kostev, K. (2016). Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *International Psychogeriatrics*, 28(7), 1059–1065. <http://doi.org/10.1017/S1041610215002082>
- Braga, M., Silva, C., Andréa, I., & Adams, H. (2011). Inibidores da bomba de protões: Revisão e análise farmacoeconómica, 37(2), 19–32. <http://doi.org/10.1186/s40064-016-2705-4>
- Breuer, T., Goodman, K. J., Malaty, H. M., Sudhop, T., & Graham, D. Y. (1998). How do clinicians practicing in the U.S. Manage Helicobacter pylori- related gastrointestinal diseases? A comparison of primary care and specialist physicians. *American Journal of Gastroenterology*, 93(4), 553–561. [http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.164\\_b.x](http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.164_b.x)
- Brunner, G., Athmann, C., & Schneider, A. (2011). Long-term, open-label trial: Safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 36(1), 37–47. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05106.x>
- Burke, Z. D., & Tosh, D. (2012). Barrett’s metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. *Current Opinion in Genetics and Development*, 22(5), 494–499. <http://doi.org/10.1016/j.gde.2012.08.001>
- Caramona, M., Esteves, A., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., ... Teixeira, A. (2012). *Prontuário Terapêutico 2013. Infarmed* (Vol. 39).
- Cardoso, R. N., Benjo, A. M., DiNicolantonio, J. J., Garcia, D. C., MacEdo, F. Y. B., El-Hayek, G., ... Reilly, J. P. (2015). Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. *Open Heart*, 2(1). <http://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000248>

- Carolino, F., Silva, D., Castro, E., & Cernadas, J. (2016). Desafios no diagnóstico de hipersensibilidade a inibidores da bomba de prótons. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 219–225. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/imu/v24n4/24n4a04.pdf>
- Carvalho, A. (2000). Úlcera Péptica. *Jornal de Pediatria*, 96, 81–82. Retrieved from <http://www.jped.com.br/conteudo/00-76-s127/port.pdf>
- Chen, J., Chen, S. Y., Lian, J. J., Zeng, X. Q., & Luo, T. C. (2013). Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo-A systematic review. *Clinical Cardiology*, 36(4), 184–189. <http://doi.org/10.1002/clc.22094>
- Chiba, N., Gara, C. J. D. E., Wilkinson, J. M., & Hunt, R. H. (1997). Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, 1798–1810. <http://doi.org/https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178669>
- Corley, D., Kubo, A., Zhao, W., & Quesenberry, C. (2010). Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients, 42(6), 1556–1562. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.605600.Five>
- Coven, D. (2018). Acute Coronary Syndrome Treatment & Management: Approach Considerations, Pharmacologic Anti-ischemic Therapy, Pharmacologic Antithrombotic Therapy. Consultado em 9 de Dezembro de 2018, disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1910735-treatment#showall>
- Cunningham, R., Dale, B., Undy, B., & Gaunt, N. (2003). Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *Journal of Hospital Infection*, 54(3), 243–245. [http://doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00088-4](http://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00088-4)
- Damjanov, I. (2006). *Pathology for the health professions: E-Book*. (Elsevier/Saunders, Ed.) (4th ed.).
- Danziger, J., William, J., Scott, D., Lee, J., Lehman, L., Mark, R., ... Mukamal, K. (2013). Proton-pump inhibitor use is associated with low serum manganese concentrations, 83(4), 692–699. <http://doi.org/10.1038/ki.2012.452.Proton-pump>
- Den Elzen, W. P. J., Groeneveld, Y., De Ruijter, W., Souverein, J. H. M., Le Cessie, S.,

- Assendelft, W. J. J., & Gussekloo, J. (2008). Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 27(6), 491–497. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x>
- Dharmarajan, T. S., Kanagala, M. R., Murakonda, P., Lebelt, A. S., & Norkus, E. P. (2008). Do Acid-Lowering Agents Affect Vitamin B12 Status in Older Adults? *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(3), 162–167. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.10.004>
- Di Mario, F., & Goni, E. (2014). Gastric acid secretion: Changes during a century. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 28(6), 953–965. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.10.006>
- DiMarino, M., & Kimmel, S. (2018a). Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) - Distúrbios gastrointestinais. Consultado em 24 de Outubro de 2018, disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-gastrointestinais/doenças-do-esôfago-e-da-deglutição/doença-do-refluxo-gastroesofágico-drg>.
- DiMarino, M., & Kimmel, S. (2018b). Doença ulcerosa péptica - Distúrbios gastrointestinais - Manuais MSD. Consultado em 18 de Outubro de 2018, disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-gastrointestinais/gastrite-e-doença-ulcerosa-péptica/doença-ulcerosa-péptica>
- DiMarino, M., & Kimmel, S. (2018c). Tratamento medicamentoso da acidez gástrica - Distúrbios gastrointestinais - Manuais MSD edição para profissionais. Consultado em 24 de Outubro de 2018, disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-gastrointestinais/gastrite-e-doença-ulcerosa-péptica/tratamento-medicamentoso-da-acidez-gástrica>
- Direção Geral de Saúde. (2009). Infecção por *Clostridium difficile*. Esclarecimento da DGS., 3–5. Disponível em: <https://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral/esclarecimento-sobre-infeccao-por-clostridium-difficile.aspx>
- Direção Geral de Saúde. (2011). Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas. *Norma Da Direção Geral de Saúde*

- Nº 036/2011, 1–20. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011.aspx>
- Direção Geral de Saúde. (2017). Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto. *Norma Da Direção Geral de Saúde Nº 019/2017*. Disponível em: <https://www.dgs.pt/?cr=33378>
- Drossman, D. (2006). The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 130(5), 1377–1390. <http://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2006.03.008>
- Dublin, S., Walker, R., Jackson, M., Nelson, J., Weiss, N., & Jackson, L. (2010). Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *National of Health Institutes*, 19(8), 792–802. <http://doi.org/10.1002/pds.1978>
- DuPont, H. (2018). Gastric Acid and Enteric Infections: Souring on the Use of PPIs. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(4), 814–817. <http://doi.org/10.1007/s10620-018-4955-1>
- Durand, C., Willett, K., & Desilets, A. (2012). Proton pump inhibitor use in hospitalized patients: Is overutilization becoming a problem? *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 5, 65–76. <http://doi.org/10.4137/CGast.S9588>
- Eom, C.-S., Jeon, C., Lim, J.-W., Cho, E.-G., Park, S., & Lee, K. (2011). Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a meta-analysis of. *Canadian Medical Association*, 183(3), 297–307. <http://doi.org/10.1370/afm.1243>
- European Medicines Agency. (2012). PhVWP Monthly report on safety concerns , guidelines and general matters, 44(March), 1–11. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf)
- Falconi, M., Eriksson, B., Kaltsas, G., Bartsch, D., Capdevila, J., Caplin, M., ... Jensen, R. (2016). Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology*, 103(2), 153–171. <http://doi.org/10.1159/000443171.Consensus>
- FDA. (2009). Plavix.FDA Drug Safety Communication. Consultado em 9 de Dezembro

- de 2018, disponível em: <https://www.pdr.net/fda-drug-safety-communication/plavix?druglabelid=525&id=5033>
- FDA. (2013). Proton Pump Inhibitors : U . S . Food and Drug Administration- Approved Indications and Dosages for Use in Adults, 1–3. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>
- FDA. (2017, March). Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Retrieved December 5, 2018, from <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm213206.htm>
- Fiocca, R., Mastracci, L., Attwood, S. E., Ell, C., Galmiche, J. P., Hatlebakk, J., ... Lundell, L. (2012). Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: Results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 36(10), 959–971. <http://doi.org/10.1111/apt.12052>
- Food and Drug Administration. (2011). FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). Disponível em: [https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm#Additional\\_Information\\_for\\_healthcare\\_professionals](https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm#Additional_Information_for_healthcare_professionals)
- Fournier, M. R., Targownik, L. E., & Leslie, W. D. (2009). Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas*, 64(1), 9–13. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.07.006>
- Gill, J. M., Player, M. S., & Metz, D. C. (2011). Balancing the risks and benefits of proton pump inhibitors. *Annals of Family Medicine*, 9(3), 200–202. <http://doi.org/10.1370/afm.1269>
- Gomes, A., & Simón, A. (2017). Inibidores da Bomba de Protões: Aspetos de Segurança. *Centro de Informação Do Medicamento*, 4–6. <http://doi.org/10.1111/jgh.13737>
- Gomm, W., Von Holt, K., Thomé, F., Broich, K., Maier, W., Fink, A., ... Haenisch, B. (2016). Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurology*, 73(4), 410–416. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>

- Goodman & Gilman's. (2006). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed.). <http://doi.org/10.1213/00000539-198105000-00027>
- Harbison, S. P., & Dempsey, D. T. (2005). Peptic Ulcer Disease. *Current Problems in Surgery*, 42(6), 346–454. <http://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2005.02.005>
- Havu, N., Mattson, H., Ekman, L., & Carlsson, E. (1990). Enterochromaffin-Like Cell Carcinoids in the Rat Gastric Mucosa following Long-Term Administration of Ranitidine. *Animal Genetics*, 189–195. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000200245>
- Heidelbaugh, J. J. (2013). Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: Evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(3), 125–133. <http://doi.org/10.1177/2042098613482484>
- Heidelbaugh, J. J., Kim, A. H., & Walker, P. C. (2012). Overutilization of proton-pump inhibitors: What the clinician needs to know. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 5(4), 219–232. <http://doi.org/10.1177/1756283X12437358>
- Helgadóttir, H., Metz, D. C., Yang, Y. X., Rhim, A. D., & Björnsson, E. S. (2014). The effects of long-term therapy with proton pump inhibitors on meal stimulated gastrin. *Digestive and Liver Disease*, 46(2), 125–130. <http://doi.org/10.1016/j.dld.2013.09.021>
- Hess, M. W., Hoenderop, J. G. J., Bindels, R. J. M., & Drenth, J. P. H. (2012). Systematic review: Hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 36(5), 405–413. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05201.x>
- Hongo, M., & Fujimoto, K. (2010). Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: A prospective study in Japan. *Journal of Gastroenterology*, 45(6), 618–624. <http://doi.org/10.1007/s00535-010-0207-7>
- Howell, M., Novack, V., Grgurich, P., Soulliard, D., Novack, L., Pencina, M., & Talmos, D. (2010). Iatrogenic Gastric Acid Suppression and the Risk of Nosocomial, 170(9), 784–790. <http://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.89>
- Ito, T., Hijioka, S., Masui, T., Kasajima, A., Nakamoto, Y., Kobayashi, N., ... Imamura,

- M. (2017). Advances in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Japan. *Journal of Gastroenterology*, 52(1), 9–18. <http://doi.org/10.1007/s00535-016-1250-9>
- Ito, T., & Jensen, R. (2010). Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Current Gastroenterology Reports*, 12(6), 448–457. <http://doi.org/10.1007/s11894-010-0141-0>.
- Jianu, C. S., Fossmark, R., Viset, T., Qvigstad, G., Sørdal, O., Mårvik, R., & Waldum, H. L. (2012). Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 36(7), 644–649. <http://doi.org/10.1111/apt.12012>
- Jonasson, C. (2013). Proton pump inhibitors in acid-related diseases.
- Katsube, T., Adachi, K., Kawamura, A., Amano, K., Uchida, Y., Watanabe, M., & Kinoshita, Y. (2000). Helicobacter pylori infection influences nocturnal gastric acid breakthrough. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 14(8), 1049–1056. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00799.x>
- Katz, P., Gerson, L., & Vela, M. (2013). Overview of the Tools for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108(3), 308–328. <http://doi.org/10.1002/9781118444788.ch3>
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). *Farmacologia Básica e Clínica*. (M. H. Brasil, Ed.) (13th ed.).
- Kinoshita, Y., Ishimura, N., & Ishihara, S. (2018). Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(2), 182–196. <http://doi.org/10.5056/jnm18001>
- Klepser, D. G., Collier, D. S., & Cochran, G. L. (2013). Proton pump inhibitors and acute kidney injury: A nested case-control study. *BMC Nephrology*, 14(1), 1. <http://doi.org/10.1186/1471-2369-14-150>
- Kopic, S., & Geibel, J. (2013). Gastric Acid, Calcium Absorption, and Their Impact on Bone Health. *Physiological Reviews*, 93(1), 189–268. <http://doi.org/10.1152/physrev.00015.2012>



- Korman, M. (1990). *Helicobacter pylori*: Fact or fiction? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 25(S175), 159–165. <http://doi.org/10.3109/00365529009093139>
- Kusters, J., Vliet, A., & Kuipers, E. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 449–490. <http://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>
- Kwok, C. S., Arthur, A. K., Anibueze, C. I., Singh, S., Cavallazzi, R., & Loke, Y. K. (2012). Risk of clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 107(7), 1011–1019. <http://doi.org/10.1038/ajg.2012.108>
- Lal, S. (2016). Zollinger-Ellison syndrome: MedlinePlus Medical Encyclopedia. Consultado em 24 de Outubro de 2018, disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/000325.htm>
- Lambert, A. A., Lam, J. O., Paik, J. J., Ugarte-Gil, C., Drummond, M. B., & Crowell, T. A. (2015). Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(6), 1–18. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0128004>
- Lambrecht, N. W. G., Yakubov, I., Zer, C., & Sachs, G. (2006). Transcriptomes of purified gastric ECL and parietal cells: identification of a novel pathway regulating acid secretion. *Physiological Genomics*, 25(1), 153–165. <http://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00271.2005>
- Lazarus, B., Chen, Y., Wilson, F., Sang, Y., Chang, A., Coresh, J., & Grams, M. (2016). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease, 176(2), 238–246. <http://doi.org/10.1186/s40945-017-0033-9>.Using
- Luk, C., Parsons, R., Lee, Y., & Hughes, J. (2013). Proton Pump Inhibitor - Associated Hypomagnesemia: What Do FDA Data Tell Us? *The Annals of Pharmacotherapy*, 47, 773–780. <http://doi.org/10.1345/aph.1R556>
- Malfertheiner, P., Kandulski, A., & Venerito, M. (2017). Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 14(12), 697–710. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.117>
- Malheiro, F. (2015). A Propósito dos Inibidores da Bomba de Protões. *Medicina Interna*,

- 24(2), 82. Disponível em:  
[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0872-671X2017000200001](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2017000200001)
- Martin, F. C., Chenevix-Trench, G., & Yeomans, N. D. (2016). Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 44(9), 915–925. <http://doi.org/10.1111/apt.13800>
- Martins, A., Ascensão, P., Ceia, C., Silva, M., Ferreira, P., Falcão, I., ... Guerreiro, A. (2005). Regimes terapêuticos para a úlcera péptica e erradicação de *Helicobacter Pylori* nos utentes da Rede Médicos-Sentinela. *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 431–444. Disponível em:  
[www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/10167/9903%0A](http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/download/10167/9903%0A)
- Mat Saad, A. Z., Collins, N., Lobo, M. M., & O'Connor, H. J. (2005). Proton pump inhibitors: A survey of prescribing in an Irish general hospital. *International Journal of Clinical Practice*, 59(1), 31–34. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2004.00298.x>
- Mazer-Amirshahi, M., Mullins, P. M., Van Den Anker, J., Meltzer, A., & Pines, J. M. (2014). Rising rates of proton pump inhibitor prescribing in US emergency departments. *American Journal of Emergency Medicine*, 32(6), 618–622. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.03.019>
- Mcdonagh, M. S., Carson, S., & Thakurta, S. (2009). Drug Class Review - Proton Pump Inhibitors. *Oregon Health & Science University*. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47261/?report=reader>
- Melloni, C., Washman, J., Jones, S., Halim, S., Hasselblad, V., Mayer, S., ... Dolor, R. (2015). Conflicting Results Between Randomized Trials and Observational Studies on the Impact of Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events When Coadministered With Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review. <http://doi.org/10.1186/s40945-017-0033-9>. Using
- Mezoff, E., & Cohen, M. (2013). Acid Suppression and the Risk of *Clostridium difficile* Infection. *National of Health Institutes*, 45(6), 788–802. <http://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Mishra, S. (2013). Is *Helicobacter pylori* good or bad? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 32(3), 301–304.

- <http://doi.org/10.1007/s10096-012-1773-9>
- Moayyedi, P. M., Lacy, B. E., Andrews, C. N., Enns, R. A., Howden, C. W., & Vakil, N. (2017). ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 988–1013. <http://doi.org/10.1038/ajg.2017.154>
- Moayyedi, P., & Talley, N. (2006). Gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet*, 367(June), 2086–2100. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68932-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68932-0)
- Nehra, A. K., Alexander, J. A., Loftus, C. G., & Nehra, V. (2018). Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(2), 240–246. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>
- Niklasson, A. (2008). *Proton pump inhibitors : indications and acid rebound*. Disponível em: <http://hdl.handle.net/2077/10558>
- O’Connell, M. B., Madden, D. M., Murray, A. M., Heaney, R. P., & Kerzner, L. J. (2005). Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *American Journal of Medicine*, 118(7), 778–781. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.007>
- Oh, D., & DeMeester, S. (2010). Pathophysiology and treatment of Barrett’s esophagus. *World Journal of Gastroenterology*, 16(30), 3762–3772. <http://doi.org/10.3748/wjg.v16.i30.3762>
- Olbe, L., Carlsson, E., & Lindberg, P. (2003). A proton-pump inhibitor expedition: The case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(2), 132–139. <http://doi.org/10.1038/nrd1010>
- Oleastro, M., Pelerito, A., Nogueira, P., Santos, A., Lopes, I., & Magalha, P. (2011). Prevalence and Incidence of Helicobacter pylori Infection in a Healthy Pediatric Population in the Lisbon Area, 363–372.
- OpenStax. (2013). The Stomach – Anatomy and Physiology. Retrieved October 22, 2018, from <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/23-4-the-stomach/>
- Organização Mundial de Saúde. (2012). DEMENTIA : A Public Health Priority. *Alzheimer’s Disease International*. <http://doi.org/ISBN 9789241564458>

- Ortiz, C., Arguelles Arias, F., Martin de Argila de Prados, C., Judez Gutierrez, J., Linares Rodriguez, A., Ortega Alonso, A., ... Giganto Tome, F. (2016). Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 108(4), 207–224. <http://doi.org/10.17235/reed.2016.4232/2016>
- Osefo, N., Ito, T., & Jensen, R. (2009). Gastric Acid Hypersecretory States : recent Insights and Advances. *Current Gastroenterology Reports*, 11(6), 433–441.
- Park, C. H., Kim, E. H., Roh, Y. H., Kim, H. Y., & Lee, S. K. (2014). The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(11). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0112558>
- Pozo, J., Pinar, M., Jiménez, P., & Antoñanzas, I. (2013). Inappropriate use of proton pump inhibitors, guidelines and clinical research. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 105(October 2014), 373. <http://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181967b88>
- Qorraj-bytyqi, H., Hoxha, R., Sadiku, S., Bajraktari, I. H., Sopjani, M., Thaçi, K., & Bahtiri, E. (2018). Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status : A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(3), 442–446. <http://doi.org/10.3889/oamjms.2018.142>
- Quamme, G. (2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(2), 230–5. <http://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f37b59>
- Ramakrishnan, K., & Salinas, R. (2007). Peptic ulcer disease. *American Family Physician*, 76(11), 1005–1012. <http://doi.org/10.1016/j.paed.2014.06.003>
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang e Dale: Farmacologia* (8th ed.). Elsevier.
- RCM Esomeprazol. (2017). Infarmed. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=41153&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41153&tipo_doc=rcm)

- RCM Losec. (2014). Resumo das Características do Medicamento. Omeprazol., 1–13. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=5220&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5220&tipo_doc=rcm)
- RCM Nexium. (2014). Resumo das Características do Medicamento. Esomeprazol. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30201&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30201&tipo_doc=rcm)
- RCM Ogasto. (2018). Resumo das Características do Medicamento. Lansoprazol. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=29736&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29736&tipo_doc=rcm)
- RCM Pantoc. (2017a). Resumo das Características do Medicamento. Pantoprazol. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=9891&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9891&tipo_doc=rcm)
- RCM Pantoc. (2017b). Resumo das características do medicamento. Pantoprazol 40mg. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=6635&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6635&tipo_doc=rcm)
- RCM Pariet. (2015). Resumo das Características do Medicamento. Rabeprazol. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=10277&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10277&tipo_doc=rcm)
- Recomendações Terapêuticas. (2017). Infarmed, 1–5. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bonba+de+Prot+ões/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>
- Rehfeld, J. F., Gingras, M. H., Bardram, L., Hilsted, L., Goetze, J. P., & Poitras, P. (2011). The Zollinger-Ellison syndrome and Mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology*, 140(5), 1444–1453. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.051>
- Reimer, C. (2013). Safety of long-term PPI therapy. *Best Practice and Research: Clinical*

- Gastroenterology*, 27(3), 443–454. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.00110>
- Reimer, C., Søndergaard, B., Hilsted, L., & Bytzer, P. (2009). Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology*, 137(1), 80–87.e1. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.058>
- Restrepo, M. I., Mortensen, E. M., & Anzueto, A. (2010). Common medications that increase the risk for developing community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(2), 145–151. <http://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328336eac1>
- Richardson, P., Hawkey, C. J., & Stack, W. A. (2015). Proton Pump Inhibitors. *Drugs*, 56(3), 307–335. <http://doi.org/10.2165/00003495-199856030-00002>
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., ... Zamorano, J. L. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of. *European Heart Journal*, 37(3), 267–315. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- Sachs, G., Shin, J., & Howden, C. (2006). Review article: The clinical pharmacology of proton pump inhibitors, 23, 2–8. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>
- Saúde, S. N. de. (2015). Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde - 2015. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estatística+do+Medicamento+2015/2a09fad7-b646-41e5-a352-5e1912e9571f?version=1.1>
- Savarino, E., Marabotto, E., Zentilin, P., Furnari, M., Bodini, G., Pellegatta, G., ... Savarino, V. (2018). A safety review of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(8), 785–794. <http://doi.org/10.1080/14740338.2018.1497155>
- Savarino, V., Dulbecco, P., & Savarino, E. (2016). Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Digestive and Liver Disease*, 48(8), 851–859. <http://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.018>

- Scarpignato, C., Pelosini, I., & Di Mario, F. (2006). Acid suppression therapy: Where do we go from here? *Digestive Diseases*, 24(1–2), 11–46. <http://doi.org/10.1159/000091298>
- Schubert, M. L. (2014). Gastric acid secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 30(6), 578–582. <http://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000308>
- Schubert, M. L. (2015). Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 31(6), 479–485. <http://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000213>
- Schubert, M. L., & Peura, D. A. (2008). Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease. *Gastroenterology*, 134(7), 1842–1860. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.021>
- Seeley, R., Stephens, T., & Tate, P. (2005). *Anatomia e Fisiologia: Aparelho digestivo* (6th edição). Loures, Portugal: Lusociência.
- Seixas, A. (2015). Efeitos negativos dos Inibidores da Bomba de Protões (Tese de mestrado), 22. Disponível em: <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/25983/1/AnaMBSeixas.pdf>
- Shah, N. H., LePendou, P., Bauer-Mehren, A., Ghebremariam, Y. T., Iyer, S. V., Marcus, J., ... Leeper, N. J. (2015). Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS ONE*, 10(6), 1–16. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0124653>
- Shin, J. M., & Kim, N. (2013). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 19(1), 2093–879. <http://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.25>
- Shin, J., & Sachs, G. (2008). Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*, 10(6), 528–534. <http://doi.org/10.1016/j.dci.2009.07.003>
- Shiotani, A., Katsumata, R., Gouda, K., Fukushima, S., Nakato, R., Murao, T., ... Sakakibara, T. (2018). Hypergastrinemia in long-term use of proton pump inhibitors. *Digestion*, 97(2), 154–162. <http://doi.org/10.1159/000484688>
- Silva, F. M. (2008). Dispepsia: caracterização e abordagem. *Rev Med Av. Dr. Enéas de*

- Carvalho Aguiar, 87(155), 213–23. <http://doi.org/10.1002/pat.1387>
- Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia. (2012). Normas de Orientação Clínica. Doença do Refluxo Gastroesofágico., 101, 1900–1920. Disponível em: [http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC\\_drge.pdf](http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC_drge.pdf)
- Sociedade Portuguesa de Gastronterologia. (2007). Normas de Orientação Clínica. Helicobacter pylori. Disponível em: [http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC\\_helicobacterpylori.pdf](http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC_helicobacterpylori.pdf)
- Souza, I., Silva, A., Araujo, A., Santos, F., & Mendonça, B. (2013). Qualitative Analysis of Anatomopathological With Proton Pump Inhibitors : Experimental Studies x Clinical Studies. *Arquivos Brasileiros de Cirúrgia Digestiva (ABCD)*, 26(4), 328–334.
- Spechler, S., & Souza, R. (2014). Barrett’s esophagus. *New England Journal of Medicine*, 371(9), 836–845. <http://doi.org/10.1016/j.giec.2004.07.004>
- Strand, D., Kim, D., Daejin, & Peura, D. A. (2017). 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, 11(1), 27–37. <http://doi.org/10.5009/gnl15502>
- Strand, D., Kim, D., & Peura, D. (2017). 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut and Liver*, 11(1), 27–37. <http://doi.org/10.5009/gnl15502>
- Suzuki, H., Nishizawa, T., & Hibi, T. (2006). Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *Journal of Gastroenterology*, 41(6), 513–523. <http://doi.org/10.1007/s00535-006-1847-5>
- Tack, J., & Lee, K. (2005). Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39(211–216), 8–14. <http://doi.org/10.3109/00365529309101568>
- Talley, N. J., Vakil, N. B., & Moayyedi, P. (2016). American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology*, 129(5), 1756–1780. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.020>
- Targownik, L. E., Lix, L. M., Leung, S., & Leslie, W. D. (2010). Proton-Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density



- Loss. *Gastroenterology*, 138(3), 896–904.  
<http://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.014>
- Termanini, B., Gibril, F., Sutliff, V. E., & Yu, F. (1998). Effect of Long-Term Gastric Acid Suppressive Therapy on Serum Vitamin B 12 Levels in Patients with Zollinger-Ellison Syndrome, 9343(17). Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00087-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00087-4)
- Thomson, A. B. R., Sauve, M. D., Kassam, N., & Kamitakahara, H. (2010). Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World Journal of Gastroenterology*, 16(19), 2323–2330. <http://doi.org/10.3748/wjg.v16.i19.2323>
- Thorsen, K., Soreide, J., Kvaloy, J., Glomsaker, T., & Soreide, K. (2013). Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and genderadjusted analysis of incidence and mortality. *World Journal of Gastroenterology*, 19(3), 347–354. <http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i3.347>
- Tran-Duy, A., Spaetgens, B., Hoes, A. W., de Wit, N. J., & Stehouwer, C. D. A. (2016). Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(12), 1706–1719.e5. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.018>
- Troncon, L. E. de A. (2001). Novas drogas no tratamento da dispepsia funcional. *Arquivos de Gastroenterologia*, 38(3), 207–212. <http://doi.org/10.1590/S0004-28032001000300012>
- Vakil, N. (2006). A global evidence-based consensus definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Research*, 27(5), 805–812. <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Vakil, N. (2016). Antiulcer medications: Mechanism of action, pharmacology, and side effects - UpToDate. Consultado em 10 de Maio de 2018, disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/antiulcer-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-side-effects>
- Vakil, N., Van Zanten, S., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., Bianchi, L., & Cesario, K. (2006). The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *American Journal of Gastroenterology*, 101(8), 1900–1920. <http://doi.org/10.1111/j.1572->

0241.2006.00630.x

- Vakil, N., Zanten, S., Chang, L., Toth, G., Sherman, J., Fraser, M., & Cohard-Radice, M. (2005). Comprehension and awareness of symptoms in women with dyspepsia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22(11–12), 1147–1155. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02699.x>
- Valuck, R. J., & Ruscin, J. M. (2004). A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57(4), 422–428. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.08.015>
- Varannes, S., Coron, E., & Galmiche, J.-P. (2010). Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 24(6), 905–921. <http://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.09.004>
- Vaz, A., Magalhães, A., Lourenço, A., Rodrigues, H., & Ribeiro, N. (2016). Serão os Inibidores da Bomba de Protões fármacos seguros a longo prazo? *Boletim Terapêutico - Nº1/2016*, 1–12. Disponível em: [http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/2518/Boletim\\_IBP\\_Jan2016.pdf](http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/2518/Boletim_IBP_Jan2016.pdf)
- Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2006). Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcified Tissue International*, 79(2), 76–83. <http://doi.org/10.1007/s00223-006-0021-7>
- Veterans Medicines Advice and Therapeutics Education Services. (2012). Proton Pump Inhibitors – How much for how long? *Veterans' MATES*. Disponível em: [https://www.veteransmates.net.au/documents/10184/23464/M32\\_TherBrief.pdf/5b60c7be-eddc-48f3-a18e-e46373a168b9?version=1.0](https://www.veteransmates.net.au/documents/10184/23464/M32_TherBrief.pdf/5b60c7be-eddc-48f3-a18e-e46373a168b9?version=1.0)
- Vliet, E. P. M. Van, Otten, H. J. A. M., Rudolphus, A., Knoester, P. D., Hoogsteden, H. C., Kuipers, E. J., & Siersema, P. D. (2008). Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20(7), 608–612. <http://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f52f95>
- Waldum, H. L., Hauso, Ø., Brenna, E., Qvigstad, G., & Fossmark, R. (2016). Does long-

- term profound inhibition of gastric acid secretion increase the risk of ECL cell-derived tumors in man? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(7), 767–773. <http://doi.org/10.3109/00365521.2016.1143527>
- Wang, K. K., & Sampliner, R. E. (2008). Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *American Journal of Gastroenterology*, 103(3), 788–797. <http://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x>
- Wilcox, C. M., Seay, T., Arcury, J. T., Mohnen, J., & Hirschowitz, B. I. (2011). Zollinger-Ellison syndrome: Presentation, response to therapy, and outcome. *Digestive and Liver Disease*, 43(6), 439–443. <http://doi.org/10.1016/j.dld.2010.11.007>
- Wilson, R., & Stevenson, C. (2013). *Anatomy and Physiology of the Stomach - Chapter 56. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract* (8th ed.). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2206-2.00051-8>
- Wolfe, M. (2017). Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders - UpToDate. Consultado em 18 de Outubro de 2018, disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders>
- Wright, M. J., Sullivan, R. R., Gaffney-Stomberg, E., Caseria, D. M., O'Brien, K. O., Proctor, D. D., ... Insogna, K. L. (2010). Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: A randomized, crossover, controlled clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(10), 2205–2211. <http://doi.org/10.1002/jbmr.108>
- Yandrapu, H., & Sarosiek, J. (2015). Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Current Gastroenterology Reports*, 17(6), 1–8. <http://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>
- Yang, Y.-X., Lewis, J., Esptein, S., & Metz, D. (2006). Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *American Medical Association*, 296(24), 2947–2953. <http://doi.org/10.1001/jama.297.13.1429-a>
- Yoon, H., Kim, S. G., Jung, H. C., & Song, I. S. (2013). High recurrence rate of idiopathic peptic ulcers in long-term follow-up. *Gut and Liver*, 7(2), 175–181. <http://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.2.175>

- Yu, E., Blackwell, T., Ensrud, K., Hillier, T., Lane, N., Orwoll, E., & Bauer, D. (2008). Proton-pump-inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *National Institutes of Health*, 83(4), 251–259. <http://doi.org/10.1007/s00223-008-9170-1>. Acid-Suppressive
- Yu, L.-Y., Sun, L.-N., Zhang, X.-H., Li, Y.-Q., Yu, L., Yuan, Z.-Q.-Y., ... Wang, Y.-Q. (2017). A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Advances in Therapy*, 34(5), 1070–1086. <http://doi.org/10.1007/s12325-017-0532-9>
- Yuan, Y., Padol, I., & Hunt, R. (2006). Peptic ulcer disease today. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3(2), 80–89. <http://doi.org/10.1038/ncpgasthep0393>
- Zanten, S. J. O. V. Van, Flook, N., Chiba, N., Armstrong, D., Barkun, A., Bradette, M., ... Sinclair, P. (2000). An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *Canadian Medical Association*, 162.
- Zapata-Colindres, J., Zepeda-Gómez, S., Montaña-Loza, A., Vázquez-Ballesteros, E., de Jesús Villalobos, J., & Valdovinos-Andraca, F. (2006). The association of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 20(4), 277–80. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2659905&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Zirk-Sadowski, J., Masoli, J. A., Delgado, J., Hamilton, W., Strain, W. D., Henley, W., ... Ble, A. (2018). Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(7), 1332–1338. <http://doi.org/10.1111/jgs.15385>